

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE,  
ANESTESIOLOGICHE E DELL'EMERGENZA  
MED/41



TESI DI DOTTORATO

***SPECIFICITÀ ANESTESIOLOGICHE IN  
CHIRURGIA BARIATRICA E  
XENOANESTESIA***

**Candidato**

Dr.ssa Valeria Lupo

**Relatore**

Prof. Francesco Giunta

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

# INDICE

INTRODUZIONE.....	3
FISIOPATOLOGIA DELL'OBESITA' .....	6
DISTURBI CARDIOVASCOLARI.....	6
DISTURBI RESPIRATORI.....	8
DISTURBI GASTROINTESTINALI E METABOLICI.....	11
MODIFICAZIONI FARMACOLOGICHE.....	12
FARMACOCINETICA.....	12
FARMACI UTILIZZATI IN ANESTESIA.....	14
TIOPENTALE.....	14
PROPOFOL.....	14
BENZODIAZEPINE.....	15
KETAMINA.....	15
CURARI.....	15
OPPIACEI.....	17
ANESTETICI LOCALI.....	18
AGENTI ANESTETICI PER INALAZIONE.....	19
IL ROCURONIO.....	21
MATERIALI E METODI.....	23
ANALISI STATISTICA.....	25
RISULTATI.....	26
DISCUSSIONE.....	32
XENOANESTESIA.....	37
STUDIO CLINICO.....	68
MATERIALI E METODI.....	69
ANALISI STATISTICA.....	71
RISULTATI.....	72
DISCUSSIONE.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	77

## INTRODUZIONE

L'obesità è una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo in grado di indurre un aumento significativo di rischi per la salute (malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, iperlipidemia). Nonostante il grado di malnutrizione esistente nel mondo, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica nel pianeta. "Una delle sfide più grandi del ventunesimo secolo" (1): così l'OMS definisce l'obesità per sottolineare l'aumento della prevalenza della malattia nel mondo tanto drammatico da assumere le proporzioni di un'epidemia (2, 3). Un recente articolo pubblicato nel febbraio 2011 su "The Lancet" analizza i trend globali nella distribuzione del BMI (Body Mass Index) e rivela un trend mondiale all'ingrassamento. Secondo i dati riportati, tra il 1980 e il 2008, il valore medio del BMI è aumentato di 0.4 Kg/m<sup>2</sup> negli uomini e di 0.5 Kg/m<sup>2</sup> nelle donne e, nel 2008, circa 1.46 miliardi di adulti in tutto il mondo avevano un BMI di 25 Kg/m<sup>2</sup> o maggiore (4). Secondo il documento sull'implementazione della "Carta europea sull'azione di contrasto all'obesità" presentato alla conferenza di alto livello di Bruxelles dell'8 dicembre 2010, sovrappeso e obesità sono in crescita nella maggior parte dei Paesi europei. A seconda delle nazioni, il 25-70% degli adulti è in sovrappeso e il 5-30% è obeso. Circa il 41% degli europei non svolge alcun tipo di attività fisica moderata nell'arco della settimana e questo aumenta il rischio di malattie croniche: l'86% dei decessi è attribuibile a malattie cardiovascolari, tumori, malattie respiratorie croniche e diabete di tipo 2, una malattia di cui in Europa soffrono circa 52 milioni di persone (l'8,4% degli uomini e il 7,8% delle donne tra i 20 e i 79 anni d'età) (5).

È utile sottolineare che vi sono alcuni importanti aspetti che interessano l'anestesista: l'aumento patologico di peso cui si attribuisce la difficoltà

nell'esecuzione di manovre considerate semplici nel paziente normopeso, le gravi alterazioni fisiopatologiche costantemente associate all'obesità e il riferimento costante al *peso ideale* che obbliga ad una particolare attenzione all'impiego dei farmaci in anestesia. In letteratura e nella pratica clinica si cita costantemente il *peso ideale* (Ideal Body Weight o IBW) il cui valore si può ricavare con diverse formule<sup>1</sup> o ricorrendo all'uso di tavole antropometriche che valutano il peso in funzione di età, sesso, altezza e costituzione scheletrica. Se, invece, si vuole definire l'*eccesso di peso* si può far riferimento al peso relativo, che è definito come il rapporto numerico tra il peso reale e il peso ideale, oppure al più noto *Body Mass Index* (BMI), che rappresenta il rapporto tra il peso (espresso in kg) e l'altezza al quadrato (espressa in metri). Il BMI è il parametro di misura più diffuso ed utilizzato per studi clinici ed epidemiologici ed è stato convalidato dall'OMS. Pertanto, in base al valore del BMI è possibile definire *sottopeso* un individuo con un BMI inferiore o uguale a 18.5 Kg/m<sup>2</sup> e *normale* un individuo il cui valore di BMI sia compreso tra 18.5 e 25 Kg/m<sup>2</sup>. Si parla, invece, di *sovrappeso* per valori di BMI tra 25 e 29.9 Kg/m<sup>2</sup> e di *obesità* per valori maggiori di 30 Kg/m<sup>2</sup>. Esiste una classificazione del grado di obesità che, in base al valore del BMI, prevede la suddivisione degli individui obesi in quattro classi (vedi Tabella 1).

	BMI Kg/m <sup>2</sup>
Classe I	30-35
Classe II	35-40
Classe III	>40
Classe IV	>50

**Tabella 1:** classificazione delle classi di obesità in base al valore di BMI.

<sup>1</sup>Tra le formule più utilizzate per il calcolo del peso ideale ricordiamo l'indice di Broca che permette di calcolare il peso ideale (in Kg) sottraendo all'altezza (in cm) un valore pari a 100 per i maschi adulti e a 105 per le femmine adulte, o la formula di Lorenz: IBW Donne = altezza (cm)-100-[(altezza (cm)-150/2)] e IBW Uomini = altezza (cm)-100-[(altezza (cm)-150/4)].

Si definiscono *super-obesi* gli individui con un BMI superiore o uguale a 50 Kg/m<sup>2</sup> e a questi pazienti è stata riservata una nuova e distinta classe di obesità (*classe IV*) mentre individui con un BMI superiore o uguale a 60 Kg/m<sup>2</sup> vengono definiti *super-super-obesi* (6). La classificazione degli obesi in classi o gradi appare indiscutibilmente opportuna poiché la frequenza e l'importanza delle patologie associate allo stato di obesità sono proporzionali all'entità dell'eccesso ponderale, e quindi modeste nelle condizioni di semplice sovrappeso e severe nel caso di obesità grave (BMI >40Kg/m<sup>2</sup>). Più precisamente, è possibile procedere ad una stratificazione del rischio relativo di comorbidità valutando il rischio come lieve, moderato, elevato o molto elevato in rapporto al passaggio dal semplice sovrappeso alle tre classi dell'obesità, riservando la massima classe di rischio alla sottopopolazione dei super-obesi (*classe IV*) (7). L'indicazione al trattamento chirurgico della grande obesità si pone quando ripetuti tentativi dietetico-farmacologici non hanno un successo significativo e lo stato di obesità, nonché la presenza di patologie ad esso correlate, aumentano i fattori di rischio per la salute del paziente. L'obeso "chirurgico" è il paziente con un BMI >40 Kg/m<sup>2</sup> o >35 Kg/m<sup>2</sup> se all'obesità sono associate altre complicanze mediche (diabete o ipertensione) (8). La chirurgia bariatrica si pone in questo contesto come una vera e propria terapia e può essere considerata come l'unica chirurgia capace di diventare terapia per una malattia medica. È, infatti, ormai chiaro che la perdita di peso ottenuta dopo la chirurgia bariatrica, ed in particolar modo dopo bypass gastro-intestinale, è in grado di risolvere il diabete, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia che sono le patologie mediche più frequentemente associate all'obesità (9, 10, 11). In un recente lavoro è stato dimostrato che il bypass gastro-digiunale è efficace anche nel diabetico non obeso per il controllo della glicemia (12).

## **FISIOPATOLOGIA DELL'OBESITA'**

La fisiopatologia di un malato complesso quale è il paziente obeso presenta importanti modificazioni, soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale e metabolico e pone dei problemi di interesse anestesilogico.

### **DISTURBI CARDIOVASCOLARI**

La maggior parte delle patologie cardiache dell'obesità è il risultato dell'adattamento cardiovascolare a un eccesso di massa corporea e all'aumento della richiesta metabolica (13). Nell'adulto, la prevalenza delle patologie cardiache (indipendentemente dalle cause) è del 10% se il BMI è inferiore a 25 Kg/m<sup>2</sup>, del 21% se il BMI è compreso tra 25 Kg/m<sup>2</sup> e 30 Kg/m<sup>2</sup> e del 37% per un BMI superiore a 30 Kg/m<sup>2</sup> (14). I fattori all'origine dei disturbi cardiovascolari nell'obeso sono i seguenti:

**Aumento della volemia:** l'aumento della massa corporea, dei tessuti adiposi e muscolari provoca un aumento della gittata cardiaca e della volemia, malgrado un rapporto volemia/peso inferiore rispetto al soggetto di peso normale (45 mL/Kg versus 70 mL/Kg) (15). L'aumento dell'attività del sistema renina-angiotensina ha anch'esso un ruolo nell'aumento della volemia (16).

**Riduzione delle resistenze vascolari periferiche:** per un dato livello di pressione arteriosa, le resistenze vascolari sistemiche sono diminuite (13). Questa riduzione non è in rapporto con una modificazione del tono simpatico (15).

**Alterazioni del ventricolo sinistro:** il carico del ventricolo sinistro aumenta con l'aumentare del volume intravascolare, per l'eccesso di tessuto adiposo e muscolare o per la poliglobulia secondaria all'ipossiemia (17). L'aumento della gittata cardiaca è accompagnato da un aumento del volume di

eiezione sistolica e del lavoro cardiaco (13, 15, 18). Queste due variabili sono aumentate del 40% nell'obeso normoteso rispetto ai pazienti non obesi. Al contrario, l'indice di lavoro del ventricolo sinistro non è diverso nella popolazione obesa e in quella di peso normale, indicando che il volume di eiezione e il lavoro ventricolare aumentano in modo parallelo al sovrappeso. L'aumento del volume di eiezione è all'origine di una dilatazione e di un'ipertrofia compensatoria del ventricolo sinistro. L'ipertrofia può ridurre la compliance del ventricolo che, associata al sovraccarico volemico, aumenta la pressione di riempimento del ventricolo stesso e può provocare a lungo termine un cedimento miocardico (19). A questo proposito, è stata riscontrata un'associazione tra obesità e presenza di insufficienza cardiaca (20). Il dimagrimento sembra migliorare la performance cardiaca e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (19, 21).

Alterazioni della vascolarizzazione polmonare: la pressione arteriosa polmonare cresce in modo parallelo all'aumento di peso. Ciò è dovuto alla vasocostrizione polmonare legata all'ipossia e/o all'ipercapnia. Anche la disfunzione ventricolare sinistra con l'accrescersi delle pressioni di riempimento e della gittata cardiaca partecipa all'aumento delle pressioni polmonari (13, 22).

Alterazioni del ventricolo destro: il precarico del ventricolo destro è più elevato nei pazienti obesi in maniera proporzionale all'eccesso di peso (13). La lesione ventricolare sinistra e la vasocostrizione polmonare aumentano la pressione arteriosa polmonare provocando ipertrofia e dilatazione del cuore destro.

Ritmo cardiaco e disturbi del ritmo: esiste una correlazione tra obesità e aumento della frequenza cardiaca (23). Diversi fattori spiegano i disturbi del ritmo e della conduzione che possono essere causa di morte improvvisa: l'ipertrofia miocardica e l'ipossiemia; l'ipokaliemia derivante dalle terapie

diuretiche; la malattia coronarica sottostante che risulta essere più comune nella popolazione obesa; l'aumento delle catecolamine circolanti; la SAOS che associa una bradicardia sinusale durante l'apnea e una tachicardia sinusale alla ripresa della ventilazione (24); l'infiltrato adiposo del nodo del seno e atrio-ventricolare e delle vie di conduzione dell'impulso elettrico (17).

Lesione coronarica: l'obesità è un fattore maggiore di rischio coronarico (25, 26). Numerosi studi mostrano una correlazione significativa tra obesità e morte improvvisa, infarto miocardico e insufficienza coronarica. Questo si osserva anche in assenza di ipertensione, disturbi lipidici, diabete e sedentarietà (26, 27).

Ipertensione arteriosa: è più frequente nella popolazione obesa. La sua prevalenza aumenta con l'aumentare del BMI. I meccanismi possibili chiamano in causa l'aumento dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'aumento del volume intravascolare e del tono simpatico, l'iperinsulinismo. La mortalità è maggiore nel paziente obeso iperteso (28, 15, 18).

Insufficienza venosa degli arti inferiori: la frequenza di tali disturbi cresce con l'età e il sovrappeso e raggiunge il 58% in caso di obesità patologica. Diversi fattori spiegano i disturbi venosi: ipotonia muscolare, sedentarietà, cedimento dell'arcata plantare, lesioni articolari, compressione cavale da parte del tessuto adiposo addominale.

## **DISTURBI RESPIRATORI**

Aumento del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica: la richiesta metabolica e la gittata cardiaca nel paziente obeso sono aumentate proporzionalmente al sovraccarico adiposo. La gittata cardiaca aumenta di 0,1 L/min per perfondere ogni chilogrammo supplementare di tessuto adiposo. Il consumo di ossigeno e la produzione



di anidride carbonica aumentano con l'obesità (14). L'eccesso di tessuto adiposo metabolicamente attivo e l'aumento del carico di lavoro dei muscoli sono all'origine di queste modificazioni. L'ipossiemia è il risultato della differenza del rapporto ventilazione/perfusione, dell'aumento degli shunt intrapolmonari e dell'elevata incidenza di patologie respiratorie coesistenti (23% della popolazione obesa).

Diminuzione della compliance polmonare: la compliance polmonare è ridotta del 35% rispetto al valore di riferimento. I depositi adiposi che infiltrano i muscoli intercostali, il diaframma e l'addome riducono la compliance toracica, parietale e parenchimale (29). Questo fenomeno è aggravato dalla limitazione dei movimenti del torace, dalla cifosi toracica e dall'iperlordosi lombare. La riduzione della compliance polmonare provoca tipicamente una respirazione rapida e superficiale.

Lavoro dei muscoli respiratori: aumenta il lavoro dei muscoli respiratori come conseguenza dell'aumento delle pressioni meccaniche intra-addominali, della minore compliance polmonare e della richiesta metabolica aumentata. Malgrado l'aumento del lavoro dei muscoli respiratori l'efficacia della ventilazione è ridotta. Nel paziente obeso normocapnico oltre il 30% dell'incremento del lavoro respiratorio è sprecato per l'insufflazione del polmone. Nel paziente obeso ipercanico il lavoro legato all'insufflazione del polmone si raddoppia e il lavoro legato ai movimenti toracici aumenta del 200% (14). Durante l'iperventilazione, il consumo energetico e quello di ossigeno aumentano più nei pazienti obesi che in quelli non obesi e possono essere all'origine di un'ipercapnia.

Riduzione della capacità funzionale residua (CFR): nell'obeso lo squilibrio tra forze elastiche tissutali polmonari e forze elastiche toraciche determina una modificazione della posizione di rilassamento del sistema respiratorio con una diminuzione della CFR. La CFR è ridotta in modo esponenziale quando il BMI aumenta e tale riduzione avviene a spese del volume

espiratorio di riserva. Nei pazienti normopeso la CFR si riduce del 20% fin dall'induzione dell'anestesia e non si modifica più nel perioperatorio (30). Nel paziente obeso anestetizzato, la CFR può essere inferiore al volume di chiusura degli alveoli portando ad uno squilibrio del rapporto V/Q e ad ipossiemia (31). La CFR può essere aumentata in diversi modi: con ventilazione a volumi correnti elevati (15-20 ml Kg<sup>-1</sup> del peso ideale), con ampie insufflazioni manuali dei polmoni a intervalli regolari oppure con l'applicazione di una pressione positiva di fine-espiazione (PEEP) (32). Tuttavia, è stato rilevato che la PEEP può ridurre l'ossigenazione arteriosa a causa di una ripercussione sulla gittata cardiaca e sul ritorno venoso (33).

Danno restrittivo polmonare: le prove di funzionalità respiratoria sono sempre alterate nel paziente obeso. Le riduzioni del volume espiratorio di riserva, della capacità inspiratoria, della capacità vitale e della CFR sono accentuate in decubito dorsale (31). Lo spazio morto è aumentato e può arrivare fino al 61% del volume corrente, secondo alcuni studi.

Sindrome da apnea ostruttiva del sonno (SAOS): la SAOS è definita come la comparsa notturna di arresto del flusso aereo di almeno 10 secondi con una frequenza oraria superiore a 5. La frequenza della SAOS varia dal 40 al 70% con prevalenza maschile. Il meccanismo delle apnee è essenzialmente ostruttivo o misto ( successione di una apnea di tipo centrale e di una apnea ostruttiva) (34). I fattori anatomici responsabili sono la diminuzione della superficie faringea per infiltrazione adiposa della parete faringea, la compressione esterna delle vie aeree superiori legata all'infiltrato adiposo del collo con restringimento del faringe, della glottide e della trachea cervicale. Il fattore funzionale essenziale è uno squilibrio tra l'attivazione dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori e l'attivazione del diaframma durante il sonno. Questa sindrome si complica con una ipossiemia notturna con desaturazione, la cui importanza è proporzionale al BMI, alla riduzione del volume espiratorio di riserva e alla circonferenza del collo; con una

poliglobulia; con complicanze cardiache (ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, disturbi del ritmo e della conduzione, ipertrofia ventricolare sinistra) (25); con ipogonadismo e sonnolenza diurna.

### **DISTURBI GASTROINTESTINALI E METABOLICI**

Nella popolazione obesa si riscontra una frequenza elevata di reflusso gastro-esofageo (RGE) e di ernia iatale (14). Il 75% di questi soggetti ha un volume di liquidi gastrici superiori a 25 ml e un pH inferiore a 2,5. La pressione intra-addominale aumenta proporzionalmente al peso. Questi elementi differenti spiegano come il rischio di inalazione sia in questi pazienti più elevato al momento dell'induzione dell'anestesia. La steatosi epatica non si manifesta necessariamente con una alterazione dei test di funzionalità epatica e può essere limitata ad un discreto aumento delle concentrazioni sieriche delle transaminasi. Tuttavia una steatosi, una fibrosi o una litiasi si ritrovano in quasi l'80% dei pazienti obesi (35). Il diabete di tipo 2 è particolarmente frequente e la sua prevalenza è strettamente legata al BMI. Tra i pazienti obesi, il numero di diabetici è moltiplicato per nove. Si associano altri fattori di rischio metabolico, in particolare le dislipidemie che sono 2 volte più frequenti.

## **MODIFICAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **FARMACOCINETICA**

Le modificazioni farmacocinetiche nell'obeso dipendono dall'entità dell'obesità e dalle caratteristiche lipofile del farmaco (36, 37). Sono state ampiamente descritte modificazioni del volume di distribuzione e del legame alle proteine, aumento della clearance renale e variazioni della clearance epatica.

#### **Volume di distribuzione**

La maggior parte dei farmaci viene somministrata in base ad un calcolo della dose per unità di base basandosi sul presupposto che la clearance è proporzionale al peso corporeo e che il volume di distribuzione per unità di peso rimane costante. Queste ipotesi non sono tuttavia vere nel soggetto obeso a causa degli importanti cambiamenti della composizione corporea e del volume di distribuzione e delle possibili modificazioni delle funzioni epatica e renale. Nell'obeso il volume del compartimento centrale (in cui i farmaci sono primariamente distribuiti) è in genere immodificato. Tuttavia nell'obeso la fase di distribuzione dei farmaci è alterata per effetto di diversi fattori: minor contenuto di acqua corporea totale, maggior contenuto di tessuto adiposo, ridotta massa magra e muscolare, modificazioni nella capacità legante delle proteine tissutali, aumentati volume ematico e gittata cardiaca, aumentata concentrazione ematica di acidi grassi liberi, colesterolo,  $\alpha$ -glicoproteine, organomegalia (38).

Tutte queste alterazioni influiscono sulla distribuzione dei farmaci lipo- e idrofili e possono portare ad errori nelle dosi somministrate. Mentre alcuni farmaci come il tiopentale, la lidocaina e le benzodiazepine hanno un volume di distribuzione aumentato, altri farmaci come la digossina, la cimetidina e il remifentanil possono avere la stessa distribuzione nell'obeso

e nel paziente normopeso (37). Una aumentata distribuzione di un farmaco prolunga la sua emivita di eliminazione nonostante una clearance immutata o aumentata (36). In generale, i farmaci liposolubili hanno un volume di distribuzione aumentato, un accumulo nel tessuto adiposo ed una più lunga vita di eliminazione, anche se i valori di clearance risultano nella norma o aumentati. I farmaci idrosolubili hanno lo stesso comportamento nei pazienti obesi e in quelli normali (39).

### **Legame alle proteine plasmatiche**

L'aumentata concentrazione ematica di  $\alpha$ 1-glicoproteina acida e l'iperlipidemia modificano il legame proteico dei farmaci riducendo la loro quota libera (37).

### **Eliminazione dei farmaci**

La clearance renale è aumentata per aumento del flusso ematico renale, della filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare e, di conseguenza, è aumentata l'eliminazione di tutte quelle sostanze che non vengono biotrasformate prima dell'escrezione renale e che sono filtrate dai glomeruli (40).

Il metabolismo epatico dei farmaci è in parte modificato dall'obesità. Poiché il flusso epatico è moderatamente aumentato, l'eliminazione dei farmaci flusso-dipendenti come la lidocaina, il verapamil e il midazolam non è modificata (36, 37). Tuttavia, l'insufficienza cardiaca può indirettamente influire sull'eliminazione di questi farmaci per riduzione del flusso ematico del fegato.

L'obesità non modifica il riassorbimento digestivo dei farmaci e non ha pertanto alcun effetto sulla loro biodisponibilità.

## **FARMACI UTILIZZATI IN ANESTESIA**

### **TIOPENTALE**

Essendo un farmaco fortemente lipofilo, il tiopentale presenta un più selettivo accumulo nel tessuto adiposo, una più lunga emivita di eliminazione; inoltre, il suo volume di distribuzione è circa tre-quattro volte aumentato nei pazienti obesi (28.5 h versus 6.3 h). Queste caratteristiche determinano quindi un effetto prolungato del farmaco. A causa dell'aumento del volume ematico, della gittata cardiaca, della massa muscolare, del flusso di perfusione della massa adiposa e del rapporto plasma-adipe (0.8), il dosaggio del tiopentale dovrebbe essere aumentato nei pazienti obesi. Tuttavia, a questo proposito le sole raccomandazioni disponibili sono quelle di Jung e coll., che hanno suggerito dosi inferiori rispetto al soggetto di peso normale: vengono suggerite dosi assolute comprese tra 4 e 7 mg/Kg di peso corporeo ideale (41, 42, 43).

### **PROPOFOL**

Se si utilizza un dosaggio simile a quello proposto per i soggetti normopeso non esiste accumulo del farmaco. Per alcuni autori (Kirby e coll.) il calcolo della dose deve essere fatto sulla massa magra e non sul peso reale (44). In condizioni stazionarie ha una normale distribuzione e una clearance accelerata tanto che, dopo 24 ore di infusione, non si evidenziano accumuli (38). Nello studio di Servin e coll., un dosaggio calcolato sul peso corretto ( $\text{peso corporeo corretto} = \text{peso ideale} + [0,4 \times \text{eccesso di peso}]$ ) permette di ottenere un buon livello di anestesia (45). Questa formula empirica ha evidenziato come la farmacocinetica del propofol risulti sovrapponibile a quella osservata in pazienti non obesi (46).

## **BENZODIAZEPINE**

Non vi è alcuna raccomandazione chiara a proposito delle benzodiazepine nell'obesità. La loro ampia distribuzione nel tessuto adiposo e la loro emivita di eliminazione prolungata spiegano i loro effetti prolungati (36, 37). Il volume del compartimento centrale per il midazolam è identico a quello dei pazienti di peso normale quando si utilizza il peso reale. Per tale motivo il midazolam all'induzione deve essere somministrato in funzione del peso totale. La stessa raccomandazione potrebbe essere valida anche per il diazepam. Comunque per il midazolam è stata dimostrata un'emivita maggiore (2.7/h nei pazienti non obesi, 8.4/h nei pazienti obesi). Al contrario, i boli ripetuti devono essere distanziati o, meglio, evitati (47).

## **KETAMINA**

Non esistono dati sulla farmacologia della Ketamina nell'obeso. Alcuni Autori raccomandano il suo utilizzo a piccole dosi per eseguire procedure di breve durata in ventilazione spontanea, a causa delle sue scarse conseguenze sulle funzioni cardiorespiratorie e dei suoi vantaggi in termini di analgesia post-operatoria (48).

## **CURARI**

### **Succinilcolina**

La succinilcolina viene utilizzata a dosaggi variabili; tenendo presente che il paziente obeso ha in genere un'attività pseudocolinesterasica aumentata (45) è opportuno usare dosi pari a 1.2-1.5 mg/Kg sulla base del peso corporeo ideale. Peraltro, in letteratura sono riportati comportamenti differenti da parte di vari Autori in quanto alcuni hanno riscontrato che dosaggi di 120-140 mg risultavano soddisfacenti per l'intubazione oro tracheale in pazienti con peso superiore a 140 Kg mentre altri hanno utilizzato con successo dosi di 75-100 mg in obesi con peso di 130-135 Kg.

## **Vecuronio**

Il tempo di recupero è prolungato se somministrato per Chilogrammo di peso, a causa di un volume di distribuzione maggiore e di una alterazione della clearance epatica e renale (49). Il vecuronio deve, pertanto, essere somministrato in base al peso di massa magra (50). Secondo altri Autori, il tempo di recupero prolungato del vecuronio sarebbe correlato esclusivamente al sovradosaggio (51) e non alle modificazioni farmacocinetiche del farmaco.

## **Atracurio**

Il tempo di recupero per l'atracurio non subisce modificazioni probabilmente grazie alle sue particolari modalità di eliminazione (49). Rispetto al soggetto normopeso, non è stata osservata alcuna differenza riguardo al volume di distribuzione, la clearance e l'emivita di eliminazione. Così, l'atracurio sembra molto adatto per la curarizzazione nell'obeso a condizione di prendere in considerazione il peso ideale (52).

## **Rocuronio**

L'emivita di eliminazione del rocuronio dipende essenzialmente dalla sua clearance epatica. Ci si può dunque attendere una durata d'azione prolungata. Tuttavia, l'aumento della filtrazione glomerulare e quindi dell'eliminazione renale probabilmente è in grado di compensare un'eventuale riduzione della clearance epatica. Nonostante un volume di distribuzione inferiore a quello di un soggetto normopeso, sembra che la farmacocinetica e la farmacodinamica del rocuronio siano simili nel paziente obeso e nel soggetto di peso normale. Quindi sarebbe preferibile nell'obeso utilizzare il peso ideale per calcolare il dosaggio del rocuronio (52).



## **OPPIACEI**

Le modificazioni farmacocinetiche degli oppiacei nei pazienti obesi sono poco o per niente conosciute e non vi è alcuna prova che gli oppiacei più lipofili, come il fentanyl o il sufentanil, abbiano effetti più prolungati.

### **Fentanyl**

Non vi sono variazioni della cinetica per quel che riguarda il fentanyl (39): le concentrazioni sieriche sono simili nell'obeso e nei pazienti di peso normale dopo la somministrazione di 10 µg/Kg di peso totale, suggerendo che il fentanyl possa essere somministrato alle dosi abituali sulla base del peso totale (53).

### **Alfentanil**

È stato suggerito che le dosi iniziali e quelle di mantenimento di alfentanil siano calcolate secondo il peso di massa magra nei pazienti obesi, a causa di una emivita di eliminazione prolungata (14). Tuttavia, sono state anche proposte dosi di induzione e di mantenimento calcolate secondo il peso totale.

### **Sufentanil**

Si osserva secondo alcuni autori un allungamento nell'emivita di eliminazione del sufentanil (39). La performance dell'anestesia con sufentanil per l'obesità patologica è stata valutata da Slepchenko e coll. Durante la chirurgia laparoscopica per gastroplastica (54). Una concentrazione bersaglio di 0.4 µg/Ml permette di ottenere una buona analgesia nel perioperatorio. Se l'infusione di sufentanil viene interrotta al momento della desufflazione dello pneumoperitoneo, le concentrazioni al risveglio sono compatibili con una ventilazione spontanea e una buona analgesia. I dosaggi di solito raccomandati nei pazienti di peso normale possono dunque essere utilizzati anche nell'obeso.

## **Morfina**

Non vi sono informazioni disponibili sull'utilizzo della morfina nei pazienti obesi.

## **Remifentanil**

Anche se il peso non sembra modificare la farmacodinamica del remifentanil, è tuttavia preferibile calcolare le dosi di infusione in funzione del peso ideale o del peso di massa magra (55, 56). Nell'obeso, a causa dell'elevata percentuale di tessuto adiposo, e quindi maggior accumulo di farmaci lipofili, si riscontra un allungamento dell'emivita di eliminazione: infatti la maggior parte degli Autori hanno evidenziato una riduzione della clearance e del volume di distribuzione di tale farmaco (57). In particolare, lo studio di Egan ha dimostrato che negli obesi il dosaggio di remifentanil correlato al peso corporeo ideale anziché al peso reale ha un andamento comparabile a quello della popolazione normale. Il volume di distribuzione e la clearance assoluti (cioè non rapportati al peso corporeo) sono simili nei due gruppi ma se rapportati al peso corporeo reale risultano ridotti nei primi; questi stessi parametri dimostrano invece una stretta correlazione con la massa corporea magra. Per il calcolo del dosaggio ottimale dell'oppioide l'Autore conclude consigliando di attenersi al peso corporeo ideale rappresentativo della massa magra (56). Inoltre, la breve emivita sensibile al contesto del remifentanil (indipendente dalla durata dell'infusione) rende indicato il suo utilizzo nella chirurgia del paziente obeso determinando un precoce recupero postoperatorio e una dimissione precoce (58).

## **ANESTETICI LOCALI**

Il volume di distribuzione della lidocaina è aumentato nell'obesità e non è modificato dalla correzione in rapporto al peso (59). La lidocaina dovrebbe quindi essere somministrata in funzione del peso totale. In realtà, la

farmacocinetica e la farmacodinamica degli anestetici locali e degli oppiacei somministrati per via intratecale ed extradurale è complessa e non del tutto chiarita. Per alcuni Autori, il maggior contenuto di grasso extradurale richiederebbe dosi iniziali maggiori di farmaco. Tuttavia, l'assorbimento nel tessuto adiposo potrebbe prolungare gli effetti dei farmaci e modificare il livello e la durata dell'anestesia. Inoltre, l'ingorgo delle vene peridurali e la grande quantità di grasso riducono il volume dello spazio peridurale e aumentano la distribuzione segmentale dell'anestetico con livelli di anestesia più estesi rispetto a quelli attesi. In definitiva, per l'anestesia chirurgica spinale ed epidurale è preferibile ridurre del 20-25% le dosi di anestetici locali calcolate in base al peso corporeo reale, e somministrare gli anestetici locali secondo un metodo di titolazione (60, 61, 62). Per l'analgesia postoperatoria non sono richieste variazioni rispetto ai pazienti non obesi (63).

## **AGENTI ANESTETICI PER INALAZIONE**

### **Protossido d'azoto**

Sono molto scarsi i dati sull'uso del protossido d'azoto nei pazienti obesi. L'unico svantaggio evidente è una diminuzione della frazione inspirata di ossigeno in pazienti già a rischio aumentato di ipossiemia. In quanto agente gassoso inalatorio a bassa liposolubilità e scarsa metabolizzazione, rappresenta una scelta razionale nel paziente obeso con l'unica limitazione legata all'impossibilità di usare alte percentuali di ossigeno nell'inspirato.

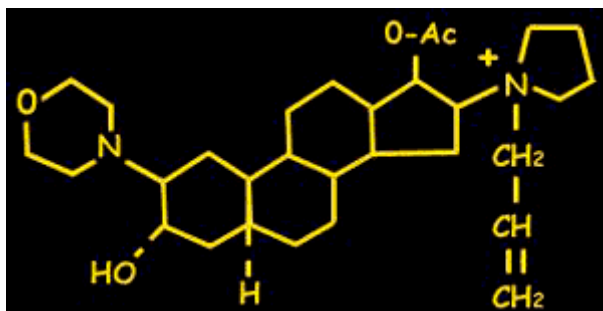
### **Agenti volatili**

I primi studi indicavano un risveglio ritardato nell'obeso, a causa dell'accumulo di una grande quantità di agenti volatili nel tessuto adiposo (64, 65). Questo concetto probabilmente non è valido, in virtù della scarsa vascolarizzazione del tessuto adiposo: la ridotta perfusione tissutale impedisce l'accumulo di tali sostanze in questo compartimento.

L'enflurano è stato a lungo l'unico agente volatile studiato nei pazienti obesi. Sembra che in questi siano necessarie concentrazioni più basse ed è stata rilevata una correlazione inversa tra la solubilità dell'enflurano nel sangue, il peso e il BMI (66). Il metabolismo dell'enflurano è aumentato nei pazienti obesi e i livelli sierici di fluoro inorganico aumentano più del doppio durante l'anestesia con enflurano (67).

L'isoflurano, il sevoflurano e il desflurano sono considerati gli agenti volatili di elezione nei pazienti obesi, per la loro scarsa solubilità nei grassi e quindi per l'assenza di accumulo e per una produzione di ioni fluoro equivalente a quella dei soggetti di peso normale. Per il sevoflurano i primi studi sulla biotrasformazione e sui livelli di fluoruri plasmatici hanno dato risultati simili nei pazienti obesi e in quelli normopeso. In particolare, Frink e coll. (68) hanno dimostrato che con un MAC di 2.05 le concentrazioni di ioni fluoro durante e dopo anestesia non differivano nei due gruppi come pure risultava dai test di funzionalità epatica e renale pre- e postoperatori. Picchi ematici di fluoruri e aumentata secrezione urinaria degli stessi nelle prime 24 ore postoperatorie (anche se non accompagnate da alterazioni della funzionalità renale) sono state osservate utilizzando MAC di sevoflurano molto più alte (69). Questi stessi Autori hanno dimostrato che non vi sono differenze nel MAC-awake di isoflurano e sevoflurano pur variando la loro concentrazione, la durata dell'inalazione e il grado di obesità (69).

## IL ROCURONIO



**Figura 1:** struttura chimica del rocuronio.

Il rocuronio è un miorilassante di tipo competitivo che, da un punto di vista di filogenesi farmacologica, può essere considerato il “nipote” del pancuronio e il “figlio” del vecuronio. Anch’esso appartenente alla classe dei miorilassanti 21aminosteroidi (vedi Figura 1), ha una durata d’azione intermedia e, unico tra i non depolarizzanti, una rapida comparsa d’azione, caratteristica che rappresenta la principale ragion d’essere del rocuronio. La presentazione clinica avvenne in un lavoro pubblicato nel 1990 in cui il rocuronio appariva ancora con la sigla ORG 9426 (70) e poco dopo Mirakhur pubblicò i dati comparativi riguardanti le condizioni di intubazione dell’ORG 9426 versus la succinilcolina (71).

In confronto ad altri curari, il rocuronio ha una potenza di circa sette volte inferiore a quella del vecuronio (infatti la sua ED<sub>95</sub>, ossia la dose efficace in grado di determinare un blocco neuromuscolare del 95%, è di 0.3 mg/kg) e per dosi pari a 3 volte la sua ED<sub>95</sub> (ovvero circa 1.0 mg/kg) l’intubazione è possibile nell’arco di 60 secondi: un tempo simile a quello che si osserva con la succinilcolina. In generale, la dose di intubazione consigliata è di 0.6-1.0 mg/kg e la manovra risulta possibile entro 90 secondi. Dopo tale dose, nell’ambito di una anestesia bilanciata, la durata dell’effetto è di 35-75 minuti. Il recupero dell’attività neuromuscolare è più prolungato per dosi maggiori. Dopo 2 ore di infusione endovenosa continua il recupero

completo si osserva dopo 45 minuti dalla sospensione del farmaco. La farmacocinetica è molto simile a quella del vecuronio con il quale condivide la sede del metabolismo (prevalentemente epatica). Il rene interviene nel metabolismo in percentuale alquanto bassa (<30%): non esistono dati sufficienti per poter affermare che la cinetica del farmaco è immodificata nei pazienti con insufficienza renale (72). Viene escreto nella bile e nelle urine e una grossa quota di ogni dose somministrata rimane nell'organismo per un tempo considerevole: infatti, soltanto una frazione compresa tra il 18 e il 30% del rocuronio o dei suoi metaboliti è recuperata dalle urine e dalla bile entro 12 ore dalla somministrazione. Tuttavia il buon profilo farmacocinetico rende il rocuronio adatto per somministrazioni di larghe e ripetute dosi, richiedendo solo attenzione alla sua somministrazione in infusione continua senza un adeguato monitoraggio della funzione neuromuscolare. E' possibile, infatti, che si verifichi un accumulo che rende difficile lo smaltimento del farmaco, qualora il rocuronio sia utilizzato per lunghi periodi e i siti di deposito siano stati tutti saturati. In tal caso, per rimuovere il farmaco dall'organismo si può contare solo sull'escrezione renale e biliare e su un limitato metabolismo (73). Nei soggetti anziani, la cinetica è allungata e quindi bisogna ridurre le dosi. Il margine di sicurezza vegetativo del rocuronio è discreto (>10 per il blocco gangliare; 3-5 per il blocco vagale e elevato per la liberazione di istamina): tuttavia è stata segnalata una transitoria tachicardia per dosi <0.6 mg/kg (74).

Per il buon profilo farmacocinetico che il rocuronio presenta e per la sua rapida comparsa di azione abbiamo scelto di somministrare questo miorilassante in pazienti obesi. Obiettivo del nostro studio è stato quello di misurare l'onset time e la durata clinica del blocco neuromuscolare ottenuto con rocuronio in pazienti affetti da obesità patologica nei quali il

bloccante neuromuscolare è stato somministrato in base al peso corporeo reale.

## **MATERIALI E METODI**

Sono stati arruolati nello studio 47 pazienti affetti da obesità patologica candidati ad intervento di chirurgia bariatrica (by-pass gastroenterico, sleeve gastrectomy e bendaggio gastrico) eseguito in laparoscopia o laparotomia. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età 18-65 anni, classe ASA I-III e un BMI >30 kg/m<sup>2</sup> calcolato con la seguente formula:

$$BMI = peso(kg) \div altezza^2(m^2)$$

Sono, invece, stati esclusi pazienti in terapia con farmaci in grado di interferire con la funzione neuromuscolare o affetti da malattie neuromuscolari, pazienti con pregressa difficoltà all'intubazione, pazienti con ridotta distanza interincisiva (<3 cm), Mallampati 4 o con collo corto e largo, soggetti affetti da allergia a farmaci previsti dal nostro protocollo di anestesia. Non sono stati somministrati farmaci in premedicazione. In sala operatoria tutti i pazienti sono stati sottoposti al monitoraggio routinario non invasivo che prevede elettrocardiografia, misurazione della pressione arteriosa non invasiva, pulsossimetria e end-tidal CO<sub>2</sub>, ed i pazienti candidati a by-pass gastroenterico anche ad un monitoraggio invasivo con misurazione della pressione arteriosa cruenta mediante incannulamento dell'arteria radiale. La trasmissione neuromuscolare è stata monitorizzata con acceleromiografia dell'adduttore del pollice (TOF-Guard, Organon Teknica, BV, NL) mediante l'applicazione di due elettrodi di superficie sul polso per la stimolazione del nervo ulnare e l'applicazione di un trasduttore acceleromiografico sulla superficie volare del pollice per registrare la contrazione del muscolo adduttore del pollice. Il blocco neuromuscolare è stato misurato in base alle risposte al train-of-four (TOF) mediante 4

stimoli sopramassimali di intensità pari a 50 mA somministrati ogni 0.5 secondi (2 Hz) con intervallo di 15 secondi. I pazienti sono stati posti in posizione di anti-Trendelenburg a 30° e, dopo una adeguata preossigenazione di 5 minuti con O<sub>2</sub> 100% in modo da raggiungere una saturazione arteriosa periferica di 100, l'anestesia è stata indotta con un bolo ev di propofol 1% 2 mg/kg calcolato sul peso reale e infusione continua di remifentanil 0.25-0.40 µg/kg/min calcolato sul peso ideale secondo la formula di Lorenz:

$$\text{Donne: } IBW = \text{altezza}(cm) - 100 - \frac{\text{altezza}(cm) - 150}{2}$$

$$\text{Uomini: } IBW = \text{altezza}(cm) - 100 - \frac{\text{altezza}(cm) - 150}{4}$$

Dopo l'induzione dell'anestesia, si procedeva a ventilazione mediante maschera facciale e, verificate le condizioni di efficace ventilazione, si procedeva a somministrazione ev di un bolo di 0.45 mg/kg di rocuronio sulla base del peso corporeo reale. Abbiamo effettuato la misurazione dell'intervallo di tempo tra la fine dell'iniezione del bolo di rocuronio e la soppressione di T1 (onset time) procedendo ad intubazione orotracheale in laringoscopia diretta quando T1=0. Non si sono mai verificati casi di non perfetta curarizzazione né di intubazione difficile. Abbiamo, inoltre, misurato l'intervallo di tempo compreso tra T1=0 ed il riapparire di T2 per tre volte consecutive (durata di azione clinica). Il mantenimento dell'anestesia è stato ottenuto mediante infusione continua di remifentanil 0.25-0.40 µg/kg/min calcolato su peso ideale secondo la formula di Lorenz e infusione continua di propofol 2% a partire da 4 mg/kg/h calcolato su peso reale. L'infusione di propofol e remifentanil è stata titrata secondo il monitoraggio dei Potenziali Evocati Acustici (AEP 2 monitor Alaris) in modo da mantenere sempre l'indice AAI in un range compreso tra 15 e 20. La modalità di ventilazione era del tipo pressione controllata (PCV), in



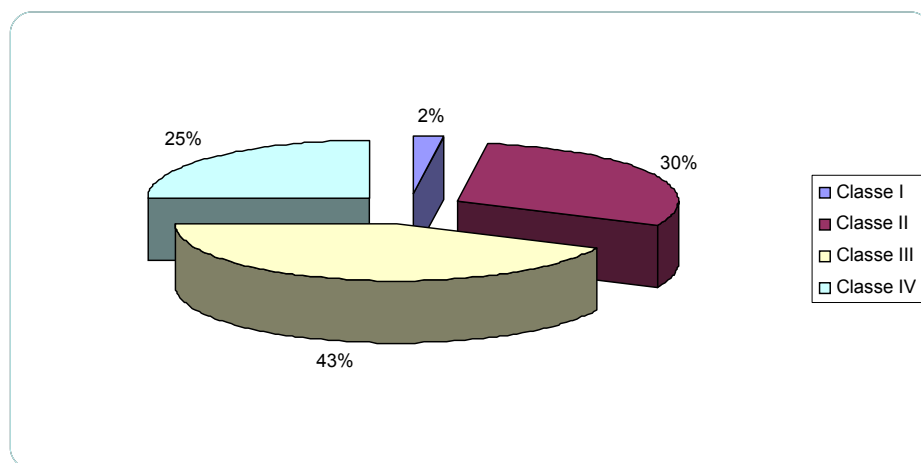
aria/ossigeno al 50% con un  $\text{ETCO}_2$  mantenuto tra 35 e 45 mmHg. L'estubazione è stata effettuata secondo i seguenti criteri: paziente sveglio ed in grado di obbedire a semplici comandi e presenza dei riflessi protettivi delle vie aeree. Il blocco neuromuscolare è stato antagonizzato in tutti i pazienti e tutti i pazienti sono stati estubati in sala operatoria. Il monitoraggio postoperatorio prevedeva il trasferimento nell'adiacente Unità di Terapia Sub-Intensiva solo per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di by-pass gastroenterico e per un periodo di 48-72 ore. Non si sono registrate complicanze postoperatorie legate all'anestesia generale ed, in particolare, in nessun paziente si sono verificate complicanze dovute a prolungamento della paralisi muscolare e/o inadeguato antagonismo.

## **ANALISI STATISTICA**

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il Test t per valutare la significatività della differenza tra la media dei tempi misurati nel nostro gruppo di studio e la media dei tempi attesi per onset time e durata clinica. Il Test t è stato anche utilizzato per valutare la significatività delle differenze di durata clinica e onset in sottogruppi di pazienti suddivisi in base a BMI (gruppo 0 costituito da pazienti con BMI <39 e gruppo I costituito da pazienti con BMI >39), sesso (gruppo 0 costituito da 10 maschi e gruppo I da 34 femmine) ed età (gruppo 0 di pazienti con un'età inferiore o uguale a 45 anni e gruppo I di pazienti con età superiore a 45 anni). Abbiamo, inoltre, effettuato lo studio dei determinanti della durata clinica e dell'onset (variabili dipendenti) mediante analisi di regressione multivariata (variabili indipendenti: BMI, sesso, età).

## RISULTATI

Abbiamo arruolato nel nostro studio un totale di 47 pazienti affetti da obesità patologica di cui 36 di sesso femminile e 11 di sesso maschile, tutti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica (15 bendaggi gastrici, 31 by-pass gastrointestinali, 1 sleeve gastrectomy). Essi presentavano un'età media di  $42.95 \pm 11.32$  anni, un peso reale medio (RBW) di  $122.91 \pm 26.03$  kg, un BMI medio di  $45.28 \pm 8.00$  e un peso ideale medio (IBW) di  $58.78 \pm 7.45$  Kg. L'eccesso di peso (RBW-IBW) era in media di  $63.91 \pm 22.84$  Kg. Il gruppo era costituito da 1 paziente affetto da obesità di I grado e 13 con obesità di II grado mentre 21 pazienti appartenevano alla classe III di obesità e ben 12 alla IV (super-obesi) (vedi Figura 3). In particolare, all'interno di quest'ultimo sottogruppo 2 pazienti presentavano un BMI  $>60$  (super-super-obesi). La dose media di rocuronio somministrata è stata di  $55.30 \pm 11.71$  mg.



**Figura 2:** Distribuzione dei pazienti in base alla classe di obesità.

Dopo la somministrazione di rocuronio al dosaggio di 0.45 mg/kg in base al peso corporeo reale, sono stati misurati l'onset time in 47 pazienti e la durata d'azione clinica in 44 pazienti (dati mostrati in Tabella 2).

Dose (mg/kg)	Onset (sec)	Durata clinica (min)
	136.78±48.14	49.2±15.3
0,45		21
0,9		55

**Tabella 2:** Tempi di onset time e durata clinica misurati e attesi. I valori sono presentati come media e deviazione standard.

Abbiamo misurato un onset time medio di 136.78±48.14 secondi e una durata clinica media di 49.2±15.3 minuti.

Non abbiamo effettuato confronto statistico tra l'onset time da noi misurato e quello atteso in pazienti normopeso a cui è stato somministrata la stessa dose di curaro perchè l'onset atteso è misurato attraverso il single twitch (soppressione della risposta al twitch del 95% rispetto al valore di controllo) mentre noi abbiamo misurato l'onset mediante il TOF procedendo ad intubazione orotracheale alla completa soppressione di T1 (T1=0 ovvero 100% di fibre muscolari curarizzate).

La durata clinica misurata è stata confrontata statisticamente con la durata clinica attesa in pazienti normopeso a cui è stato somministrato lo stesso dosaggio del farmaco e risulta essere prolungata in maniera significativa ( $p < 0.05$ ) nei pazienti obesi rispetto ai soggetti normopeso a cui è stato somministrato un bolo di 0.45 mg/kg di rocuronio (49.2±15.3 versus 21 minuti) (vedi Tabella 3).

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
Durata	44	2954.023	139.2722	923.827	2673.154	3234.892
mean = mean(durata_clinica)		t = 12.1634				
Ho: mean = 1260 sec (21 min)		degrees of freedom = 43				
Ha: mean != 1260						
P = 0.0000						

**Tabella 3:** Confronto tra durata clinica misurata (2954 sec) e durata clinica attesa (1260 sec) in soggetti normopeso a cui è stata somministrata una dose di 0.45 mg/kg di rocuronio.

Poiché il peso reale risulta essere esattamente il doppio del peso ideale e la media dei dosaggi di farmaco somministrato corrisponde a 0.9 mg/kg calcolato sul peso ideale, abbiamo confrontato la durata d'azione del rocuronio misurata nel nostro campione con il tempo atteso in pazienti normopeso a cui è stato somministrato un bolo di 0.9 mg/kg di rocuronio ( $49.2 \pm 15.3$  versus 55 minuti). In questo caso la durata clinica risulta più breve in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (vedi Tabella 4).

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
Durata	44	2954.023	139.2722	923.827	2673.154	3234.892
mean = mean(durata_clinica)				t = -2.4842		
Ho: mean = 3300				degrees of freedom = 43		
Ha: mean != 3300						
P = 0.0170						

**Tabella 4:** Confronto tra durata clinica misurata (2954 sec) e durata clinica attesa (3300 sec) in soggetti normopeso a cui è stata somministrata una dose di 0.9 mg/kg di rocuronio.

Abbiamo, inoltre, valutato attraverso l'applicazione del Test t la significatività delle differenze della durata clinica nei sottogruppi di pazienti suddivisi in base al BMI (gruppo 0 costituito da 13 pazienti con BMI  $< 39$  e gruppo I costituito da 31 pazienti con BMI  $> 39$ ), sesso (gruppo 0 costituito da 10 maschi e gruppo I da 34 femmine) ed età (gruppo 0 di 24 pazienti con un'età inferiore o uguale a 45 anni e gruppo I di 20 pazienti con età superiore a 45 anni).

Durata clinica e BMI: i 13 pazienti appartenenti al gruppo 0 (BMI  $< 40$ ) avevano una durata clinica media di  $2331.07 \pm 527.54$  secondi mentre i pazienti del gruppo 1 (BMI  $> 40$ ) la durata media era di  $3215.25 \pm 934.49$  secondi. La differenza tra i due gruppi analizzati è significativa ( $p < 0.05$ ) come risulta dalla tabella seguente (Tabella 5).

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	13	2331.077	146.3144	527.5442	2012.285	2649.869
1	31	3215.258	167.8409	934.4986	2872.481	3558.035
Tot	44	2954.023	139.2722	923.827	2673.154	3234.892
diff		-884.1811	277.1033		-1443.398	-324.9641
diff = mean(0) – mean(1)				t = -3.1908		
Ho: diff = 0				degrees of freedom = 42		
Ha: diff != 0						
P= 0.0027						

**Tabella 5:** Durata clinica e BMI.

Durata clinica e sesso: le differenze della durata clinica del rocuronio tra i due sottogruppi suddivisi in base al sesso non sono significative da un punto di vista statistico ( $p > 0.05$ ). La significatività statistica potrebbe tuttavia essere raggiunta con un campione numericamente più omogeneo. I dati sono mostrati nella tabella seguente (Tabella 6).

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	10	2957.9	317.9038	1005.3	2238.752	3677.048
1	34	2952.882	156.8483	914.5751	2633.772	3271.993
Tot	44	2954.023	139.2722	923.827	2673.154	3234.892
diff		5.017647	336.2683		-673.5993	683.6346
diff = mean(0) – mean(1)				t = 0.0149		
Ho: diff = 0				degrees of freedom = 42		
Ha: diff = 0						
P= 0.9882						

**Tabella 6:** Durata clinica e sesso.

Durata clinica ed età: come mostrato nella tabella di seguito (Tabella 7), l'età risulta essere una variabile in grado di determinare un prolungamento statisticamente significativo della durata clinica del rocuronio. Infatti, il gruppo di pazienti con un'età inferiore o uguale a 45 anni mostra una durata d'azione media di  $2547.91 \pm 636.68$  secondi versus i  $3441.35 \pm 991.20$  secondi dei pazienti con età superiore a 45 anni ( $p < 0.05$ ).

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	24	2547.917	129.9622	636.6822	2279.069	2816.764
1	20	3441.35	221.6408	991.2076	2977.451	3905.249
Tot	44	2954.023	139.2722	923.827	2673.154	3234.892
diff		-893.4333	247.1657		-1392.234	-394.6327
diff = mean(0) – mean(1)				t = -3.6147		
Ho: diff = 0				degrees of freedom = 42		
Ha: diff != 0						
P= 0.0008						

**Tabella 7:** Durata clinica ed età.

All'interno degli stessi sottogruppi abbiamo valutato la significatività delle differenze dell'onset time del rocuronio costruendo un modello di studio analogo ai precedenti. Le differenze misurate per l'onset non raggiungono significatività statistica in nessuno dei sottogruppi di pazienti come è evidente dai dati mostrati nelle successive tabelle ( $p < 0.05$ ) (Tabella 8 e 9).

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	25	146.52	9.644017	48.22009	126.6157	166.4243
1	22	125.7273	9.951219	46.67535	105.0326	146.422
Tot	47	136.7872	7.022294	48.14242	122.6521	150.9224
diff		20.79273	13.88709		-7.1773	48.76275
diff = mean(0) – mean(1)				t = 1.4973		
Ho: diff = 0				degrees of freedom = 45		
Ha: diff != 0						
P= 0.1413						

**Tabella 8:** Onset ed età.

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	13	152.8462	12.09198	43.59825	126.5	179.1923
1	34	130.6471	8.400077	48.98044	113.557	147.7371
Tot	47	136.7872	7.022294	48.14242	122.6521	150.9224
diff		22.1991	15.52344		-9.066712	53.4649
diff = mean(0) – mean(1)				t = 1.4300		
Ho: diff = 0				degrees of freedom = 45		
Ha: diff != 0						
P= 0.1596						

**Tabella 9:** Onset e BMI.

Mediante un'analisi di regressione multivariata è stata valutata la relazione tra durata clinica e BMI, sesso ed età. Il BMI e l'età risultano essere le variabili che influenzano la durata clinica in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Il modello prevede un incremento statisticamente significativo di 50.2 secondi di durata all'aumentare unitario di BMI e un incremento di 37.5 secondi di durata all'aumentare unitario dell'età. Il coefficiente del sesso non è statisticamente significativo ( $p > 0.05$ ) (vedi Tabella 10). Il modello analogo costruito per l'onset time non raggiunge,

invece, significatività statistica per nessuna delle tre variabili indipendenti considerate ( $p > 0.05$ ) (vedi Tabella 11).

Durata clinica	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]	
BMI	50.2883	14.13619	3.56	0.001	21.718	78.85861
sex	38.50747	272.6088	0.14	0.888	-512.4555	589.4704
age	37.5692	10.38206	3.62	0.001	16.58627	58.55212
cons	-963.7088	846.9833	-1.14	0.262	-2675.526	748.1082

**Tabella 10:** Relazione tra durata clinica e BMI, sesso ed età (variabili indipendenti). BMI ed età influenzano significativamente la durata clinica ( $p=0.001$ ).

Onset	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]	
BMI	-1.56224	8710243	-1.79	0.080	-3.318828	.1943481
sex	-14.74198	16.23129	-0.91	0.369	-47.47549	17.99154
age	-.821797	.6161706	-1.33	0.189	-2.064424	.4208295
cons	254.1308	51.81135	4.90	0.000	149.6432	358.6183

**Tabella 11:** Relazione tra onset time e BMI, sesso ed età (variabili indipendenti). Nessuna delle variabili considerate raggiunge significatività statistica ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSSIONE

In letteratura vi sono evidenze contrastanti riguardo alla farmacodinamica e farmacocinetica dei bloccanti neuromuscolari nei pazienti obesi. Il comportamento di molecole debolmente o moderatamente lipofile, come i bloccanti neuromuscolari, è scarsamente prevedibile perché questi farmaci si distribuiscono prevalentemente nei tessuti magri. Il metabolismo epatico gioca un ruolo chiave nella farmacocinetica di tutti i farmaci, compresi i miorilassanti, come è altrettanto importante la differenza di composizione corporea e di distribuzione del tessuto adiposo. Questo spiega perché individui con lo stesso BMI possono presentare risposte diverse e, quindi, quanto sia problematico definire nel paziente obeso la corretta posologia dei farmaci. Precedenti studi sul rocuronio hanno dimostrato che parametri



farmacocinetici quali il volume di distribuzione, l'emivita di eliminazione e la clearance plasmatica sono paragonabili a quelli misurati in soggetti normopeso. Puhringer concludeva, infatti, il suo studio affermando che la farmacocinetica e la farmacodinamica del rocuronio somministrato in pazienti donne non è alterata dall'obesità (75). Pertanto, dimostrò che i pazienti obesi avevano un onset time più breve ma una durata clinica simile ai normopeso. Gli stessi Autori in un altro studio effettuato su pazienti obesi dimostravano che il rocuronio non presenta significative variazioni dell'onset time e della durata d'azione, pur essendo l'onset più breve e la durata clinica prolungata (76). Questo stesso risultato compare anche in altri lavori: l'aumento della dose di rocuronio accorcia l'onset time e prolunga la durata clinica (77) e ciò potrebbe essere spiegato ipotizzando un relativo sovradosaggio del farmaco nell'obeso. Conclusioni diverse emergono da studi effettuati da altri Autori i quali ipotizzano che nella pratica clinica il rocuronio bromuro deve essere dosato in base al peso ideale poiché nella paziente grande obesa la durata d'azione del rocuronio è significativamente prolungata quando il dosaggio del farmaco è calcolato sulla base del peso reale (78). In questo caso il campione in studio era costituito da un numero limitato di pazienti e tutti di sesso femminile.

I nostri risultati concordano solo in parte con una simile conclusione poiché nel gruppo di pazienti obesi da noi analizzato la durata clinica appare allungata in maniera significativa se confrontata con i tempi attesi nel paziente normopeso a cui è stato somministrato lo stesso dosaggio di farmaco. Dovremmo, pertanto, concludere che il rocuronio bromuro nel paziente obeso deve essere dosato sul peso ideale e non in base al peso reale. Tuttavia, analizzando le caratteristiche del nostro campione in studio, emerge che i 47 pazienti presentavano un eccesso di peso (peso reale meno peso ideale) di 63.9 Kg in media (pesavano, cioè, più del doppio del loro peso ideale) e che la dose totale di rocuronio somministrata rapportata al

peso ideale corrisponde a 0.9 mg/kg. Abbiamo confrontato i nostri dati con i tempi attesi in un paziente normopeso a cui è stata somministrata una dose di 0.9 mg/Kg di rocuronio: in questo caso la durata clinica è significativamente più breve del tempo atteso. Dunque la durata clinica del rocuronio si allontana dal tempo atteso in base al peso ideale. L'analisi statistica effettuata all'interno di diversi sottogruppi del campione in studio ci ha consentito di spiegare le differenze della durata d'azione del farmaco. I pazienti con un BMI  $>40\text{Kg/m}^2$  presentano una durata clinica del rocuronio di 53.5 minuti contro i 38.8 minuti registrati nel gruppo di obesi con un BMI  $<40\text{Kg/m}^2$ . Dunque, i pazienti affetti da obesità grave presentano una durata clinica prolungata. Ad una analoga conclusione siamo giunti analizzando la durata clinica in rapporto all'età: nel gruppo di pazienti di età superiore a 45 anni il rocuronio ha una durata clinica di 57.5 minuti mentre nei soggetti più giovani la durata è di 42.4 minuti. Anche l'età è una variabile in grado di determinare un prolungamento significativo della durata clinica del rocuronio. La variabile del sesso, invece, contrariamente alle nostre aspettative, non influenza la durata clinica anche se questo dato potrebbe essere spiegato con la scarsa numerosità del campione di sesso maschile. La variabilità legata, invece, alla misura dell'onset appare più difficilmente spiegabile perché esso non appare influenzato in maniera significativa da nessuna delle variabili con cui è stato correlato. Quindi, BMI ed età sono le variabili in grado di influenzare i tempi della durata d'azione del rocuronio allungandola, mentre non influiscono sulla misura dell'onset time. Il metodo statistico della regressione multivariata è in grado anche di fornirci dati ulteriormente dettagliati riguardo al prolungamento della durata d'azione del rocuronio. È interessante il dato che correla l'incremento unitario di BMI ed età con un allungamento della durata di ben 50.2 e 37.5 secondi rispettivamente. Questo potrebbe essere particolarmente utile nella pratica clinica. L'onset

time medio misurato nel nostro studio è risultato pari a 136 secondi. Il dato riguardante l'onset potrebbe essere spiegato con il tipo di monitoraggio neuromuscolare da noi scelto. Abbiamo preferito effettuare la stimolazione TOF fin dall'inizio come unica modalità di monitoraggio per registrare i parametri di onset time e durata clinica perchè si tratta di una modalità che consente lo studio dell'intensità del blocco neuromuscolare in maniera completa. Infatti, la modalità di erogazione del single twitch ripetuto offre sicuramente il vantaggio di una registrazione del tempo di insorgenza del blocco neuromuscolare più precisa, essendo i vari twitch erogati soltanto ad un secondo l'uno dall'altro mentre il treno di quattro stimoli è ripetuto ogni 15 secondi. Tuttavia, il primo stimolo T1 della sequenza TOF è, di fatto, un single twicht ed, inoltre, il tracciato TOF contiene ulteriori importanti informazioni, prima fra tutte il comportamento del rapporto tra il quarto e il primo stimolo della sequenza T4/T1, detto anche TR. Il grosso svantaggio del single twitch è, infatti, la scarsa sensibilità nel seguire la ripresa della forza muscolare post-curarizzazione, in quanto le risposte al single twitch ritornano ai valori di controllo (90-100%) quando sono ancora presenti segni clinici di recupero muscolare inadeguato. Pertanto, la presenza di una risposta normale non garantisce assolutamente il recupero completo della trasmissione neuromuscolare. Inoltre, l'onset solitamente misurato con il single twitch è l'onset95 che corrisponde per definizione alla depressione del 95% del twicht, cioè ad un blocco neuromuscolare non completo. Persino l'onsetmax, che indica il massimo grado possibile di depressione, può non corrispondere ad un blocco del 100%: questa osservazione ha motivato la nostra scelta per l'utilizzo del TOF per la misura dell'onset time poiché un T1=0 fornisce la sicurezza di un blocco neuromuscolare totale. A conferma di questo dato vi è l'osservazione che tutti i pazienti obesi da noi studiati sono stati intubati senza difficoltà e, soprattutto, che al momento dell'intubazione nessuno ha presentato segni di non perfetta

curarizzazione (colpo di tosse, corde chiuse o parzialmente chiuse). La scelta dell'utilizzo della modalità TOF per il monitoraggio della curarizzazione nei nostri pazienti obesi è stata, quindi, dettata in primo luogo da ragioni di maggiore sicurezza. La volontà di ricercare il blocco neuromuscolare completo è stata motivata, inoltre, dall'esistenza di una differente sensibilità al blocco dei diversi gruppi muscolari. È noto che il diaframma è più resistente dei muscoli addominali alla curarizzazione, essendo necessario raggiungere nel plasma una maggiore concentrazione di curaro per ottenere la stessa percentuale di blocco rispetto ai muscoli scheletrici (79). Se si indaga sugli effetti prodotti sul blocco neuromuscolare di diaframma, laringe e adduttore del pollice emerge come la sensibilità al blocco della laringe sia intermedia fra quella dell'adduttore del pollice e quella del diaframma, il quale si conferma come il muscolo più resistente alla curarizzazione (80). La soppressione completa del primo stimolo del train of four garantisce una sicura curarizzazione dei muscoli laringei e del diaframma e un'intubazione più sicura perchè agevolata da una miglior risoluzione completa in un malato quale il paziente obeso il quale risulta essere un "paziente difficile" per definizione. L'utilizzo del monitoraggio TOF fornisce, inoltre, un'ulteriore sicurezza in fase di risveglio in quanto le conseguenze di un sovradosaggio di miorilassante o di un recupero non completo della funzione neuromuscolare potrebbero essere molto più gravi negli obesi di quelle osservabili nei soggetti normali.

## Proprietà fisiche, chimiche e biologiche dello Xenon

Lo Xenon è un gas nobile (dal greco ξενος = straniero) dotato come altri gas nobili (Krypton, Argon) di proprietà anestetiche ma, diversamente dagli altri, è l'unico gas inerte ad essere anestetico in condizioni normobariche. È presente in tracce nell'atmosfera terrestre in concentrazione non superiore a 0,086 ppm e, diversamente dagli altri anestetici inalatori, non è un inquinante ambientale. Il gas non può essere sintetizzato ma viene recuperato mediante un processo di distillazione di aria liquida, e, dopo diverse tappe di separazione, può essere isolato con una purezza del 99,995%. A causa della complessità delle procedure di estrazione del gas dall'aria, lo Xenon ha costi alti. Non è infiammabile né esplosivo, non sembra essere tossico o teratogeno, non ha metabolismo epatico o renale. Nonostante lo Xenon abbia un basso potenziale di ionizzazione, il suo ampio strato di elettroni può essere polarizzato e distorto dalle molecole

circostanti, costituendo un dipolo indotto che consente interazioni biologiche, compreso il legame alle proteine, ad esempio, alla mioglobina (81) e ai lipidi in doppio strato, in particolare nella regione dei gruppi più polari. Lo Xenon può legarsi agli aminoacidi del sito attivo di enzimi come le serino-proteasi (comprese elastasi e collagenasi) (82, 83); questi enzimi possono formare una specifica cavità di legame per ogni singolo atomo di Xenon senza indurre modificazioni importanti nella struttura delle proteine (82). È stato dimostrato che lo Xenon si lega alla cavità emina del citocromo P-450 ed è in grado di inibire l'attività catalitica di alcuni enzimi *in vitro* (84). La capacità dello Xenon di interagire con proteine e membrane cellulari è responsabile della sua potenza anestetica, capacità che non è posseduta dagli altri gas nobili. A causa dell'alto costo, l'uso di questo gas come agente anestetico può essere giustificato solo se lo spreco è ridotto assolutamente al minimo, pertanto deve essere utilizzato tramite sistemi di ricircolo usando flussi di gas più bassi possibile (sistemi di "rebreathing" chiusi). Lo Xenon, essendo un normale costituente dell'atmosfera, non contribuisce all'inquinamento atmosferico quando emesso dai circuiti anestetici poiché semplicemente ritorna nell'atmosfera, non impoverisce l'ozono né contribuisce all'effetto serra. Non forma miscele esplosive con l'aria; ha una scarsissima solubilità nel sangue (coefficiente di distribuzione sangue-gas 0,115) che giustifica i tempi ridotti dell'induzione e del recupero dall'anestesia; ha una MAC del 63% ed un coefficiente di distribuzione olio-gas di 1,9. Per queste sue caratteristiche, lo Xenon sarebbe l'anestetico *ideale*.

	Xenon	Protossido d'azoto	Isoflorano	Desflorano	Sevoflorano
<b><i>Coefficiente di ripartizione olio-gas</i></b>	1,9	1,4	90	18,7	53,4
<b><i>Coefficiente di ripartizione sangue-gas</i></b>	0,14	0,47	1,4	0,42	0,6
<b>Concentrazione minima alveolare (%)</b>	63	-105	1,15	6,0	1,71

**Figura 3.** Proprietà dei gas anestetici (da Miller MD-ed: Miller's Anesthesia-6th Ed. Elsevier, Philadelphia, 2005)

### Siti dell'azione anestetica

Studi preliminari condotti su diversi animali da esperimento confermano già da tempo le proprietà anestetiche dello Xenon anche se non esiste un'evidenza diretta che supporti un unico meccanismo d'azione. Da studi eseguiti su *Caenorhabditis elegans* il ruolo dei recettori del glutammato sembra essere centrale e lo Xenon agirebbe attraverso l'inibizione del segnale glutammatergico eccitatorio (85, 86). Quale dei tre sottotipi di canale ionico glutammatergico postsinaptico (NMDA, AMPA o kainato) sia il principale bersaglio dello Xenon non è chiaro. Esperimenti condotti su *C. elegans* hanno dimostrato che l'inibizione dei recettori non-NMDA media l'effetto "anestetico" dello Xenon. Utilizzando tecniche farmacogenomiche sofisticate (86), è stato dimostrato che mutazioni della subunità del recettore del glutammato Glr-1 (omologo della subunità Glur1 del recettore AMPA) riducono la capacità dello Xenon di indurre "anestesia". Mutazioni di *nmr-1* (che codifica per la subunità formante il poro del recettore NMDA in *C. elegans*) non influenzano gli effetti indotti dallo Xenon. Pur tenendo presente la grande differenza genotipica fra *C. elegans* e l'uomo, che gli stessi autori sottolineano, il lavoro supporta l'ipotesi che lo Xenon induca anestesia inibendo i segnali glutammatergici. In colture di neuroni ippocampali di ratto lo Xenon blocca in modo non

competitivo il sottotipo recettoriale NMDA del glutammato mentre la componente rapida della corrente postsinaptica glutammatergica, che è mediata dal recettore AMPA, rimane immodificata (87, 88). In questo studio, lo Xenon inibisce la corrente generata quando l'agonista artificiale kainato è direttamente applicato al recettore AMPA ricombinante (89); tuttavia, quando il recettore è attivato dal suo naturale agonista glutammato impiegando un sistema di applicazione ultrarapido all'esterno della membrana, la sensibilità di questo sottotipo recettoriale allo Xenon è trascurabile. È stato altresì dimostrato che lo Xenon riduce anche le correnti di membrana indotte dai recettori AMPA e kainato (non-NMDA) in neuroni corticali in coltura quando il glutammato è applicato alle intere cellule usando un tempo di applicazione ridotto (90). Tuttavia, sembra probabile che in condizioni che mimano le naturali sinapsi dei sistemi dei mammiferi (88, 89), i recettori non-NMDA siano insensibili allo Xenon. Quando i recettori NMDA sono espressi negli ovociti di *Xenopus*, lo Xenon inibisce ancora le correnti NMDA. Se i recettori non-NMDA siano o meno importanti bersagli dello Xenon resta controverso; comunque, l'evidenza attuale indica decisamente che lo Xenon inibisce i segnali del recettore NMDA e questo è considerato il primo meccanismo mediante il quale esso è in grado di indurre anestesia. Lo Xenon ha effetti scarsi o nulli sui recettori GABA A (inibitori) nei neuroni ippocampali di ratto in coltura (87), che sono sensibili ad altri anestetici gassosi (91). Non si ha effetto sulle correnti postsinaptiche inibitorie GABAergiche o sulle correnti evocate dall'applicazione esogena di GABA in neuroni in coltura contenenti sinapsi eccitatorie e inibitorie (88). Tuttavia, in complessi recettoriali GABA ricombinanti espressi in cellule renali embrionali umane e in ovociti di *Xenopus*, lo Xenon aumenta la trasmissione GABAergica inibitoria (92, 93). In recettori della glicina omomerici umani, lo Xenon potenzia la risposta all'applicazione di glicina, indicando un contributo al



prolungamento del potenziale postsinaptico inibitorio (94). Tuttavia, poiché lo Xenon esercita scarso effetto sulla neurotrasmissione inibitoria nei sistemi neuronali, attualmente si ha scarsa evidenza che l'effetto sui recettori del GABA e della glicina contribuisca allo stato anestetico indotto dallo Xenon. I recettori nicotinici dell'ACh (nACh) sono stati ritrovati in localizzazioni pre e postsinaptiche nel SNC, ed agiscono sulla modulazione del rilascio di neurotrasmettitori (95). Sono conosciute varie combinazioni di subunità del recettore nACh, ed è stato dimostrato che l'isoflurano e il propofol inibiscono il sottotipo neuronale maggiormente prevalente ( $\alpha 4$ )<sub>2</sub>( $\beta 2$ )<sub>3</sub> del recettore nACh, ma non hanno effetti sul sottotipo ( $\alpha 7$ )<sub>5</sub>, anche ad alte concentrazioni (96); invece l'alotano inibisce entrambi i sottotipi recettoriali (95). Lo Xenon inibisce i recettori nACh ( $\alpha 4$ )<sub>2</sub>( $\beta 2$ )<sub>3</sub> espressi negli ovociti di *Xenopus* mentre il recettore  $\alpha 4\beta 4$  viene influenzato solo debolmente (93). Questi dati sono stati estrapolati dalle scoperte di Suzuki (97) che ha dimostrato che lo Xenon inibisce reversibilmente le correnti indotte dall'ACh nei recettori nACh omomerici umani ( $\alpha 7$ )<sub>5</sub> in una maniera concentrazione-dipendente. Questo effetto è non competitivo e voltaggio indipendente. Nonostante l'elevata sensibilità del nACh agli agenti anestetici, si pensa che gli effetti su questo recettore non siano critici per l'anestesia (98). Lo Xenon a concentrazioni clinicamente rilevanti inibisce competitivamente il recettore 5-HT<sub>3A</sub> indipendentemente dal potenziale di membrana (99). La conseguenza clinica di questo effetto è sconosciuta. Anche il canale del potassio con dominio a 2 pori (così chiamato per le regioni comuni formanti 2 pori identificati nella loro sequenza primaria) è stato proposto come bersaglio dell'anestesia generale. Alcuni membri di questa famiglia come TREK-1 e TASK-3 sono attivati dagli anestetici alogenati, come l'alotano (100, 101). Gruss et al. hanno dimostrato che lo Xenon è efficace tanto quanto l'alotano nell'attivare i canali TREK. Tuttavia a differenza dell'alotano, lo Xenon non ha effetti sui

canali TASK. Analogamente agli anestetici alogenati (102), lo Xenon interagisce con l'estremità C-terminale citoplasmatica dei canali TREK-1, attivandoli probabilmente attraverso l'interazione con l'aminoacido Glu306 che riveste un ruolo importante per la loro modulazione (100). Modificazioni dell'omeostasi neuronale degli ioni calcio possono alterare la neurotrasmissione cerebrale e contribuire alla produzione dello stato anestetico. In cellule endoteliali umane, l'ATP induce una tipica modificazione delle correnti del calcio comprendente un rilascio interno di calcio e un ulteriore influsso di calcio dall'esterno calcio-indotto. In cellule endoteliali incubate con Xenon si osserva soltanto la prima parte della risposta del calcio ATP indotta mentre la seconda parte è assente. Se lo Xenon viene rimosso, la cellula mostra una risposta al calcio completa (103). Questi dati indicano che lo Xenon influenza meccanismi che regolano i canali regolati dal calcio-calcio rilascianti delle membrane plasmatiche. L'adenosin-trifosfatasi della membrana plasmatica (PMCA) è un sistema di trasporto del calcio presente nei neuroni e responsabile del mantenimento di basse concentrazioni di calcio citosoliche (104). L'attività della PMCA è selettivamente inibita dagli anestetici alogenati a concentrazioni usate clinicamente (105), ed è inibita anche dallo Xenon a concentrazioni clinicamente rilevanti. Il ritmo di metilazione dei fosfolipidi nelle membrane sinaptosomiche cerebrali di ratto è legato all'accoppiamento dell'eccitazione neuronale con il rilascio di neurotrasmettitori; lo Xenon aumenta la metilazione dei fosfolipidi e simultaneamente deprime l'attività della PMCA (106). Anche l'NO ha un ruolo nell'azione anestetica (107). In ratti anestetizzati con alotano si ha un aumento del cGMP NO-dipendente in varie regioni cerebrali. Invece lo Xenon, come la ketamina, fa aumentare il cGMP nel midollo spinale, tronco encefalico e ippocampo, nonostante l'attività della NO-sintetasi neuronale non sia alterata dallo Xenon (108). Lo Xenon esercita, inoltre,

alcuni effetti sui segnali di secondi messaggeri ma non è chiaro attualmente come questo correli con la produzione dell'anestesia. Nei ratti, lo Xenon stimola i neuroni noradrenergici dell'ipotalamo in maniera più potente rispetto al protossido d'azoto (109). Questo può essere un meccanismo che contribuisce agli effetti ipnotici e simpaticotonici dello Xenon. Nella corteccia cerebrale di ratto, lo Xenon induce in vivo un iniziale aumento del rilascio di Ach, seguito da una graduale riduzione (110). Inoltre, lo Xenon non ha effetti sull'acetilcolinesterasi misurati in vitro (111). Recentemente, Dickinson et al. hanno scoperto che probabilmente lo Xenon e l'isoflurano occupano lo stesso sito di legame sul recettore NMDA nella subunità NR1, che rappresenta il sito di legame della glicina. La presenza della glicina come coagonista è obbligatoria per la piena attivazione del recettore da parte del glutammato. Interessante è il fatto che l'inibizione da parte dello Xenon sembra essere un meccanismo misto competitivo/non-competitivo con la glicina, mentre l'inibizione da parte dell'isoflurano è competitiva (112). Questo può avere rilevanza clinica in condizioni di alte concentrazioni extracellulari di glicina come, per esempio, l'ischemia. Probabilmente, i diversi meccanismi di interazione con il sito di legame nel recettore potrebbero spiegare anche gli effetti antinocicettivi dello Xenon rispetto al protossido d'azoto, il quale deprime la trasmissione sinaptica glutammatergica eccitatoria mediante il blocco del recettore NMDA (113).

### **Neuroprotezione**

I recettori NMDA rivestono un ruolo centrale nella propagazione del danno neuronale acuto (114) e l'uso degli antagonisti NMDA viene chiamato in causa al fine di interrompere la patogenesi del danno neuronale acuto. È stato dimostrato che lo Xenon è un agente neuroprotettivo sorprendentemente potente in una varietà di modelli *in vitro* e *in vivo*. Lo

Xenon fornisce una marcata protezione nei confronti del danno già a concentrazioni sub anestetiche e riduce il danno neuronale acuto in risposta alla somministrazione esogena di eccitotossine e alla deprivazione di ossigeno e glucosio in sistemi di coltura combinati (cellule neuronali e gliali di topo) (115). *In vivo*, lo Xenon previene le conseguenze morfologiche e funzionali del danno neuronale acuto provocato dall'ischemia (occlusione dell'arteria cerebrale media) nei topi adulti (116), da bypass cardiopolmonare nei ratti adulti (117), ed eccitotossine nei ratti adulti (115). Molti antagonisti recettoriali NMDA possono ridurre il danno neuronale dopo ischemia cerebrale ma producono in concomitanza effetti collaterali psicoticomimetici (118, 119). Questi effetti sono stati osservati dopo somministrazione di ketamina e di protossido d'azoto, ma non dopo Xenon (120). Un marcatore affidabile di tossicità neuronale è l'espressione di c-Fos in distinte regioni cerebrali (121). Lo Xenon, a differenza del protossido d'azoto e della ketamina, non induce l'espressione di c-Fos nei nuclei retrospleniali e cingolati posteriori *in vivo* (120). È possibile anche che l'uso combinato di antagonisti NMDA possa esacerbare la neurotossicità. Infatti, è stato dimostrato che il protossido d'azoto da solo produce una minima espressione di c-Fos ma aumenta significativamente la neurotossicità indotta dalla ketamina. Invece lo Xenon da solo non mostra neurotossicità e riduce in modo concentrazione-dipendente l'espressione di c-Fos indotta dalla ketamina nella corteccia cingolata posteriore e retrospleniale (122). L'ipotermia è il solo provvedimento terapeutico capace di fornire neuroprotezione nel contesto clinico (123); quindi si può ipotizzare che ipotermia e Xenon convergano su vie di segnale simili. Quando applicati individualmente, sia l'ipotermia che lo Xenon riducono il danno neuronale acuto indotto da deprivazione di ossigeno e glucosio. Quando applicati insieme, l'effetto protettivo neuronale fornito dalla combinazione è significativamente maggiore rispetto a quello atteso da un

interazione semplicemente additiva. Tale interazione sinergica con l'ipotermia sembra essere una caratteristica unica dello Xenon poiché non è presente con altri antagonista NMDA (per esempio il gavestinel). Usando un modello di danno ipossico-ischemico di ratto neonato *in vivo*, l'interazione sinergica dei due agenti neuroprotettivi viene confermata (124). Lo Xenon esercita i suoi effetti neuroprotettivi mediante un meccanismo antiapoptotico con effetti sull'espressione genica. In esperimenti *in vitro* (colture di neuroni di topo) lo Xenon induce l'espressione del fattore di trascrizione HIF (hypoxia inducible factor). L'identificazione del sistema di trascrizione dipendente da HIF da parte di Wang e Semenza nel 1995 rappresenta una pietra miliare nella comprensione della fisiologia dell'ossigeno. Il sistema regolato da HIF rappresenta il sistema chiave nell'adattamento a bassi livelli di ossigeno a livello locale e sistemico. Il ruolo di HIF è centrale nel metabolismo e nel controllo energetico cellulare: induzioni o inibizioni di questo gene hanno importanti ripercussioni cellulari. HIF esercita un controllo vasomotorio inducendo l'espressione di adrenomedullina, NOS 2, recettori adrenergici, recettori dell'endotelina; controlla il metabolismo energetico inducendo l'espressione degli enzimi della glicolisi anaerobia come lattico deidrogenasi, piruvato chinasi, aldolasi, nonché quella di trasportatori del glucosio come GLUT 1-3. Ha anche effetti angiogenetici (espressione di VEGF e del relativo recettore) e proeritropoietici (espressione di eritropoietina). Ha influenze anche sul metabolismo del ferro e del rame in quanto aumenta l'espressione di transferrina e del relativo recettore, nonché della ceruloplasmina. Altri effetti sono espliciti a livello del ciclo cellulare (regolazione di p21, IGF 2) e a livello sistemico (influenza su PAI, TGF beta, anidasi carbonica, adenilato ciclasi). Il fattore HIF e i relativi geni da esso regolati costituiscono un sistema che ha, dunque, funzioni che promuovono la sopravvivenza cellulare, cioè un effetto antiapoptotico che

si esplica antagonizzando funzionalmente l'attività di p53. Questo antagonismo consiste nel fatto che determinanti quali l'ipossia, lo Xenon e gli anestetici alogenati inducono l'attivazione di HIF e quindi di risposte adattative connesse alla sopravvivenza cellulare, mentre il propofol, i barbiturici e il protossido d'azoto inducono la degradazione di HIF e la relativa prevalenza di p53 che, invece, comporta la morte cellulare per apoptosi. Dal bilancio della prevalenza degli effetti dell'uno o dell'altro sistema deriva il "destino" cellulare in termini di sopravvivenza. L'esposizione al glutammato dei neuroni corticali in coltura primaria comporta una significativa riduzione della vitalità cellulare valutata dopo 24 ore con marcatori di apoptosi (come l'annessina V) e di necrosi (come il propidio ioduro). L'esposizione allo Xenon raddoppia il numero delle cellule vitali; questo miglioramento deriva esclusivamente da una riduzione della quantità di cellule apoptotiche. L'effetto antiapoptotico dello Xenon è confermato anche da studi *in vivo*: in cuccioli di ratto con danno ipossico-ischemico lo Xenon da solo, così come una combinazione neuroprotettiva di interventi con Xenon (20%) e ipotermia (35°C), aumenta significativamente la vitalità cellulare riducendo l'apoptosi, come valutato con criteri morfologici. Questi dati sono avvalorati anche da studi di immunoblotting che dimostrano una riduzione del fattore proapoptotico Bax e un aumento del fattore antiapoptotico Bcl-xl. Lo Xenon interagisce in maniera sinergica con l'isoflurano, un altro anestetico in grado di fornire neuroprotezione. La neuroprotezione indotta dall'isoflurano è, almeno in parte, il risultato della stimolazione del recettore GABA A (125), e l'effetto neuroprotettivo potenziato di una combinazione con lo Xenon può essere basata sul loro diverso meccanismo d'azione. In accordo con questa ipotesi, l'ingresso di calcio NMDA-indotto, ritenuto un evento critico coinvolto nella morte neuronale eccitotossica (126), è ridotto dopo la somministrazione di Xenon in colture di cellule corticali (127). Lo striato è

la struttura sottocorticale maggiormente resistente agli interventi neuroprotettivi. Lo Xenon al 50%, ma non il protossido d'azoto, riduce il danno cerebrale ischemico nello striato. Tuttavia, David *et al.* (127) hanno evidenziato che concentrazioni di Xenon più elevate (75%) non appaiono neuroprotettive. Questa ipotesi su un potenziale effetto neurotossico dello Xenon non trova evidenze che la supportino; infatti, non si osservano differenze nel volume di infarto fra lo Xenon al 75% e i controlli. In aggiunta agli effetti mediati dai recettori NMDA, lo Xenon protegge i neuroni corticali dal danno cellulare correlato all'ipossia tramite meccanismi calcio-dipendenti (128). Petzelt *et al.* hanno dimostrato una neuroprotezione indotta da Xenon in neuroni dopaminergici. Cellule di feocromocitoma differenziate con NGF (cellule PC-12) esprimono recettori D1 e D2 dopaminergici, e rilasciano dopamina in conseguenza di un aumentato rilascio e ridotta ricaptazione di dopamina dopo ipossia. Questo rilascio di dopamina è connesso al danno cellulare, come evidenziato dal rilascio di lattato deidrogenasi dalle cellule. Lo Xenon previene il rilascio di dopamina dalle cellule PC-12 indotto da 2 ore di ipossia, e tale effetto neuroprotettivo è ridotto dopo tamponamento degli ioni calcio intracellulari usando un chelante del calcio (129). Questo suscita un particolare interesse poiché la neurotossicità degli antagonisti NMDA è stata correlata ad una attivazione dopaminergica in eccesso (120) e lo Xenon, intrinsecamente non tossico e capace di proteggere dalla neurotossicità indotta dalla ketamina (122), sembra prevenire anche la tossicità indotta dalla dopamina. Il ruolo della dopamina nel meccanismo della tossicità da antagonisti NMDA e negli effetti neuroprotettivi dello Xenon richiede ulteriori ricerche. In colture combinate di cellule neuronali e gliali, la preesposizione allo Xenon per 2 ore causa una riduzione concentrazione-dipendente del rilascio di lattato deidrogenasi dalle cellule private di ossigeno e glucosio 24 ore più tardi; l'effetto preconditionante dello Xenon

è abolito dalla cicloesimide, un inibitore della sintesi proteica (130). Il preconditionamento con Xenon riduce la tingibilità con propidio ioduro (un colorante selettivo per le cellule necrotiche) in un modello di coltura ippocampale soggetta a deprivazione di ossigeno e glucosio. In un modello *in vivo* di asfissia neonatale che comporta un insulto ipossico-ischemico in ratti dell'età di 7 giorni, il preconditionamento con Xenon riduce l'estensione dell'infarto valutata 7 giorni dopo il danno, ed è ancora evidente dopo 30 giorni un miglioramento delle funzioni neurologiche. Al contrario, non si ha preconditionamento con protossido d'azoto. Da questi esperimenti *in vivo*, l'immunoblotting quantitativo dimostra che la proteina di legame all'elemento responsivo al cAMP/Calcio e il BDNF sono espresse in modo significativamente maggiore dopo esposizione allo Xenon con un decorso temporale simile a quello della risposta preconditionante; questo fornisce un importante indizio su quali vie di segnale siano coinvolte. Né i livelli di BDNF né quelli di proteina di legame all'elemento responsivo al cAMP/Calcio si modificano dopo esposizione al protossido d'azoto (130). Bisogna notare, inoltre, che in base a studi eseguiti in precedenza risulta che l'effetto preconditionante dell'isoflurano si verifica soltanto in topi maschi (131), indicando un meccanismo d'azione in qualche modo influenzato degli ormoni sessuali. In uno studio recente condotto su un modello murino che utilizzava topi di sesso maschile e femminile, si procedeva all'induzione di ischemia corticale focale mediante l'occlusione transitoria dell'arteria cerebrale media avendo somministrato agli animali 24 ore prima lo Xenon al 70% al fine di indurre il preconditionamento. Il gruppo di topi trattati con Xenon mostrava un migliore esito funzionale e una minore estensione dell'area infartuale, e non vi erano differenze statisticamente significative fra i due sessi rispetto ai controlli. Anche i livelli di HIF-1 $\alpha$  e di fosfo-Akt risultavano aumentati in misura simile nei due sessi. Si dimostrava, dunque,



che il preconditionamento con Xenon al 70% riduce significativamente sia l'estensione morfologica sia i deficit funzionali dell'infarto cerebrale nei due sessi, indicando la mancanza di specificità di genere nell'effetto preconditionante, a differenza dell'isoflurano che non induce effetto preconditionante negli animali di sesso femminile. Gli autori, pertanto, ipotizzano che i meccanismi inducenti neuroprotezione siano diversi o, comunque, non completamente sovrapponibili per i due farmaci (132). Altra proteina connessa all'effetto neuroprotettivo è l'ADNP; è stato dimostrato recentemente che lo Xenon aumenta significativamente l'espressione di ADNP nel cervello di ratto neonato. La trascrizione di questo gene richiede poche ore per essere efficace e ciò potrebbe spiegare gli effetti neuroprotettivi persistenti descritti in precedenza e superiori alle 24 ore (133). Uno studio condotto recentemente dimostra che lo Xenon è anche un inibitore del tPA (attivatore tissutale del plasminogeno). Utilizzando modelli molecolari e studi *in vivo* e *in vitro*, gli Autori dimostrano che lo Xenon somministrato durante l'ischemia inibisce in modo dose-dipendente la trombolisi indotta da tPA con conseguente riduzione del danno cerebrale ischemico; la somministrazione post-ischemica di Xenon virtualmente sopprime il danno cerebrale ischemico nonché le emorragie cerebrali indotte da tPA e le alterazioni della barriera emato-encefalica. Questi dati nel loro insieme indicano che lo Xenon non dovrebbe essere somministrato in precedenza o in concomitanza con la terapia trombolitica e che esso potrebbe diventare il trattamento standard dello stroke ischemico, se somministrato dopo la terapia trombolitica con effetto neuroprotettivo e antiproteolitico, quindi antiemorragico (134). L'eccitossicità è stata studiata recentemente anche nei suoi aspetti morfologici; è del 2010 uno studio in cui si dimostra l'evidenza del danno eccitotossico a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo. Sono stati costituiti quattro gruppi di ratti dei quali uno di controllo, uno esposto allo

Xenon al 70%, uno trattato con NMDA, e l'altro trattato con Xenon ed NMDA. Dopo diversi intervalli temporali, i ratti sono stati sacrificati e ne è stato prelevato il cervello studiato con microscopia ottica e elettronica. Nel nucleo arcuato degli animali trattati con NMDA solo una parte della popolazione cellulare è sopravvissuta a tutti gli intervalli temporali considerati (40-60%), e i neuroni degenerati hanno dimostrato il tipico aspetto "a occhio di bue". Sono stati identificati anche vari segni ultrastrutturali di sofferenza cellulare (marginazione della cromatina, condensazione nucleare, mitocondri con diluizione della matrice, cisterne endoplasmatiche dilatate e citoplasma elettrondenso). Lo Xenon da solo non ha indotto modificazioni ma ha ridotto di circa il 50% la perdita cellulare (neurone e gliale) indotta dall'NMDA, come anche la degenerazione neuronale con effetto neuroprotettivo massimo a 7 giorni. Questi risultati confermano che nel nucleo arcuato di ratto l'NMDA può indurre un grave danno neuronale già evidenziabile dopo 3 ore mentre lo Xenon riduce significativamente il danno neuronale in tutti gli intervalli di osservazione (135).

### **Cardioprotezione**

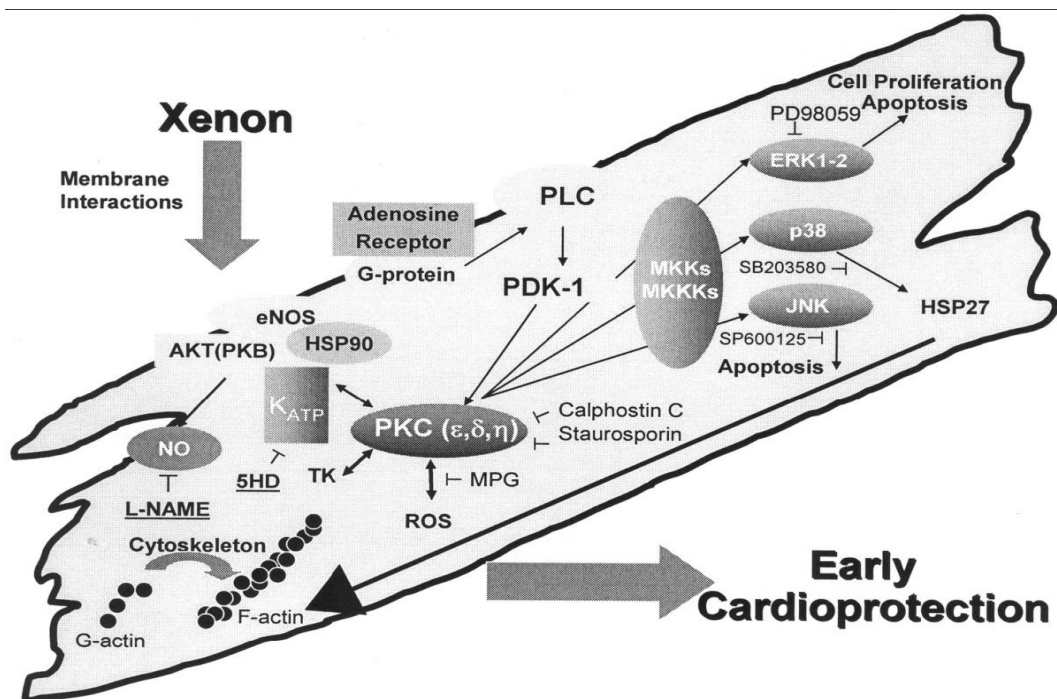
Lo Xenon ha anche effetti cardioprotettivi: somministrato durante la riperfusione riduce l'estensione dell'infarto dopo ischemia miocardica regionale nei conigli *in vivo* (136). L'applicazione di un farmaco dopo ischemia e durante la riperfusione iniziale è stata denominata "postcondizionamento". Lo Xenon può indurre cardioprotezione anche mediante il meccanismo del preconditionamento (in cui uno stimolo precedente a un evento stressante fornisce protezione nei confronti di un insulto successivo). Il preconditionamento ischemico indica la protezione di tessuto miocardico contro l'infarto tramite periodi di ischemia brevi e non letali. In anni passati è stato riconosciuto che gli anestetici alogenati,

per esempio l'isoflurano (137, 138) e il sevoflurano (139) mimano l'intensa cardioprotezione esercitata dal preconditionamento ischemico (preconditionamento farmacologico o indotto da anestetici). L'attivazione farmacologica di diversi recettori mima il preconditionamento ischemico e attiva proteine G inibitorie (140) e la proteinchinasi C (PKC) (141). Questa attivazione della PKC ha effetti anche su altre vie di segnale come le chinasi Raf-MEK1-MAP e la cascata PI3-chinasi-Akt (142). Inoltre, il rilascio di radicali liberi attiva diverse chinasi come la PKC (principalmente l'isoforma  $\epsilon$ ) (143), la tirosinchinasi (144) e le proteinchinasi attivate da mitogeni (MAPKs) (145) che intervengono nei meccanismi della cardioprotezione (146). Alcuni dati indicano che anche lo Xenon sia in grado di indurre preconditionamento cardiaco *in vivo*. In ratti anestetizzati soggetti a 25 minuti di occlusione coronarica seguiti da 120 minuti di riperfusione, è stato somministrato Xenon o isoflurano per periodi di 3-5 minuti prima dell'ischemia. Dall'inalazione di Xenon è risultata una significativa riduzione dell'estensione dell'infarto in confronto ai controlli. La Calfofostina C, un inibitore della PKC, e il SB203580, un inibitore della MAPK p38, aboliscono gli effetti preconditionanti dello Xenon e dell'isoflurano. Questi dati indicano che la PKC e la MAPK p38 sono mediatori chiave del preconditionamento indotto dallo Xenon. PKC- $\epsilon$  è una delle isoforme presenti nei miociti cardiaci ed è implicata soprattutto nei meccanismi di preconditionamento. È stato dimostrato che le isoforme della PKC sono regolate soprattutto dalla traslocazione in diversi compartimenti cellulari e dalla loro successiva fosforilazione che ne determina l'attivazione. Mediante l'uso di un anticorpo fosfospecifico contro la PKC- $\epsilon$ , è stato dimostrato che lo Xenon conduce a una marcata fosforilazione della PKC- $\epsilon$  rispetto ai controlli (147). La calfofostina C abolisce l'effetto dello Xenon sulla fosforilazione della PKC- $\epsilon$ . La PKC- $\epsilon$  trasloca dal citosol alla membrana sotto diversi stimoli. Sia l'isoflurano sia

lo Xenon aumentano la quota di PKC- $\epsilon$  della membrana in confronto ai controlli. La traslocazione nella membrana può essere bloccata dalla calfastina C. Utilizzando tecniche immunoistochimiche, Uecker et al. (148) hanno osservato che il preconditionamento indotto dall'isoflurano conduce alla traslocazione della PKC- $\delta$  e della PKC- $\epsilon$  nei nuclei, nei mitocondri (PKC- $\delta$ ), nel sarcolemma e nei dischi intercalari (PKC- $\epsilon$ ). I bloccanti della PKC, cheleritina e rottlerina, bloccano l'attivazione della PKC e la cardioprotezione indotta da anestetici. È stato esaminato anche se altre isoforme della PKC diverse dalla  $\epsilon$  siano coinvolte nel preconditionamento indotto da Xenon (149). In cuori di ratto *in vivo* l'applicazione di rottlerina, un inibitore della PKC- $\delta$ , non ha effetti sull'estensione dell'infarto. L'attivazione delle isoforme della PKC durante lo stimolo preconditionante può essere tempo-dipendente (150). Tuttavia, l'analisi Western blot non ha dimostrato alcuna influenza del preconditionamento indotto dallo Xenon sulla fosforilazione della PKC- $\alpha$  in 4 diversi momenti durante il protocollo di preconditionamento, indicando l'attivazione di una specifica isoforma di PKC- $\epsilon$  indotta dallo Xenon. L'attivazione della PKC influenza altre vie di segnale a valle come la cascata delle MAPK; in questo contesto è stato dimostrato che la PKC- $\epsilon$  interagisce con le MAPK durante la cardioprotezione. Lo Xenon induce un significativo aumento della fosforilazione della MAPK p38 e la calfastina C annulla questo effetto, dimostrando che la MAPK p38 è localizzata a valle della PKC nella cascata del segnale del preconditionamento indotto dallo Xenon (151). È stato suggerito che la MAPK p38 interagisca con l'actina citoscheletrica mediante la proteinchinasi-2 attivata dalle MAPK (MAPKAPK-2) e la proteina da shock termico (HSP) 27. Il preconditionamento da parte dello Xenon induce la fosforilazione di MAPKAPK-2 e di HSP27, ed entrambi questi effetti possono essere bloccati dalla calfastina C e da SB203580. Lo Xenon aumenta la traslocazione della HSP27 nella frazione particolata e

aumenta la polimerizzazione della F-actina. La F-actina e la HSP27 sono colocalizzate dopo il preconditionamento con Xenon (151). Questi dati dimostrano che lo Xenon induce cardioprotezione tramite il preconditionamento e che l'attivazione della PKC- $\epsilon$  e del suo bersaglio a valle p38 sono meccanismi molecolari centrali. Lo Xenon attiva la MAPKAPK2 e HSP27 a valle di PKC e MAPK p38: questi dati correlano il preconditionamento indotto dallo Xenon nel miocardio all'actina citoscheletrica. Altri dati indicano che, oltre alla MAPK p38, anche la chinasi ERK è coinvolta nel preconditionamento da parte dello Xenon. ERK è una chinasi regolata da segnali extracellulari e ha un ruolo nella differenziazione e nella sopravvivenza cellulare così come nella regolazione dell'apoptosi; inibitori di ERK aboliscono completamente la cardioprotezione osservata indotta dallo Xenon. Vari ricercatori hanno dimostrato l'esistenza di un secondo episodio di protezione miocardica (preconditionamento tardivo) che inizia 12-24 ore dopo lo stimolo preconditionante, e dura 48-72 ore. A differenza del preconditionamento precoce, si è pensato per lungo tempo che il fenomeno del preconditionamento tardivo non potesse essere indotto dagli anestetici alogenati (152). Interessante è, invece, l'evidenza crescente che in diversi modelli in vivo isoflurano, sevoflurano e desflurano inducano una seconda finestra di cardioprotezione (153, 154, 155). Sembra che anche lo Xenon sia in grado di indurre cardioprotezione tardiva simile al preconditionamento tardivo ischemico. Comunque, i meccanismi molecolari della cardioprotezione tardiva indotta dallo Xenon richiedono ulteriori studi. Vi sono in letteratura lavori che indagano sui possibili siti d'azione cardiaci dello Xenon. In miociti atriali umani, lo Xenon a concentrazione del 70% non deprime le correnti dei canali del calcio di tipo L (157), al contrario di quanto accade per gli anestetici alogenati che producono effetto inotropo negativo e riduzione della durata del potenziale

d'azione (156). Le correnti del potassio voltaggio-dipendenti sono responsabili della ripolarizzazione dei cardiomiociti e influenzano la durata del periodo refrattario; tali correnti non sono influenzate dallo Xenon (157). In vivo, lo Xenon ha effetti inotropi negativi diretti meno importanti quando somministrato selettivamente nel sistema coronarico arterioso utilizzando un bypass coronarico (136) e non sensibilizza il miocardio agli effetti proaritmogeni dell'adrenalina. In vitro, lo Xenon non deprime la contrattilità miocardica né influenza la stimolazione inotropica positiva dell'isoproterenolo o la relazione forza-frequenza in fasci di muscolo cardiaco (158); questi effetti supportano il profilo di stabilità cardiovascolare dello Xenon (159).



### **Altri effetti molecolari dello Xenon**

Nel sangue intero umano *in vitro*, lo Xenon non influenza l'espressione di glicoproteine piastriniche, l'attivazione del recettore delle glicoproteine IIb/IIIa e l'emostasi correlata alle piastrine in generale, indicando che la funzione piastrinica non viene alterata (160). Uno studio sulla funzione di neutrofili e monociti ha dimostrato un aumento dell'attività fagocitaria dei neutrofili (161). Quindi, lo Xenon preserva la capacità antibatterica di neutrofili e monociti *in vitro*. Le selectine sono coinvolte nell'iniziale contatto fra i neutrofili e le cellule endoteliali. Lo Xenon fa aumentare la rimozione delle selectine dalla superficie dei neutrofili, con il probabile effetto di inibire l'adesione dei neutrofili all'endotelio (162). Questo può avere implicazioni nel reclutamento dei neutrofili in un sito di infiammazione. Inoltre, i recettori delle molecole di adesione sono coinvolti nella fisiopatologia del danno da ischemia-riperfusion. Come è stato già detto, la somministrazione di Xenon solo durante la riperfusione riduce l'estensione dell'infarto miocardico dopo ischemia regionale nel coniglio (136) e la modulazione della funzione dei neutrofili potrebbe essere il meccanismo che ne sta alla base. Le molecole di adesione facilitano la migrazione dei leucociti nei tessuti danneggiati. Tuttavia, l'espressione di molecole di adesione su cellule endoteliali cerebrali di topo non è influenzata dallo Xenon al 75% che dunque non possiede attività antiinfiammatoria nell'endotelio vascolare (163). In un sistema di bypass cardiopolmonare isolato, lo Xenon non ha effetti immunomodulanti e non modifica i livelli di IL-8 e di IL-10 (164). In monociti umani *in vitro*, lo Xenon aumenta la produzione di TNF- $\alpha$  e di IL-6 indotte dal lipopolisaccaride e attiva il fattore di trascrizione nucleare  $\kappa$ B (162); invece l'isoflurano la inibisce.

## **Azione antinocicettiva**

Se l'efficacia dello Xenon come anestetico per uso umano è nota fin dagli anni '50, lo studio delle proprietà analgesiche inizia a partire dagli anni '90. Iniziano così a comparire studi sugli animali e sull'uomo volti a esaminare le caratteristiche analgesiche dello Xenon, pur non essendo ancora noto il suo meccanismo d'azione. Uno dei primi studi risale al 1995 e confrontava gli effetti dello Xenon e del protossido d'azoto su volontari sani. Xenon o protossido d'azoto sono stati somministrati a dosi subanestetiche equipotenti (0,3 MAC di Xenon [21%] e di protossido d'azoto [30%]) a 6 volontari sani partecipanti allo studio, con successiva somministrazione di naloxone per valutare se tale farmaco avesse la capacità di antagonizzare l'effetto analgesico dei due gas nell'ipotesi che le vie coinvolte nell'analgesia potessero essere quelle degli oppioidi. Da questo studio emergeva un aumento significativo della soglia del dolore sia per lo Xenon sia per il protossido confrontati con l'inalazione di ossigeno al 100% usata come controllo, senza differenza significativa nell'effetto analgesico fra i due gas; risultava, invece, un effetto ipnotico maggiore per lo Xenon, in accordo con la sua nota potenza anestetica. Il naloxone non modificava l'effetto analgesico dei due gas (165) a dosi cliniche, concludendo che l'effetto analgesico indotto da Xenon e protossido d'azoto non è correlato al sistema oppioide. Individuate le proprietà analgesiche, sono stati eseguiti successivamente esperimenti su modelli animali al fine di chiarire la base dell'effetto antinocicettivo dello Xenon ed, eventualmente, stabilire se questo potesse essere dipendente dal sistema oppioide e dai sistemi discendenti in generale. Da questi esperimenti è emerso che lo Xenon sopprime i neuroni del corno dorsale in gatti con midollo spinale integro (166) e inibisce direttamente la responsività nocicettiva dei neuroni del corno dorsale in gatti con transezione del midollo spinale (167); diversamente dal protossido d'azoto, l'azione antinocicettiva dello Xenon



non richiede l'intervento di sistemi inibitori discendenti (168). A confermare questo dato, Ohara *et al.* (169) hanno dimostrato che lo Xenon esercita un effetto antinocicettivo potente nei ratti indipendentemente da recettori oppioidergici e noradrenergici. I ratti sono stati posti in cilindri di plastica in cui venivano esposti allo Xenon oppure al protossido d'azoto a concentrazione di 80%, e sulla coda veniva applicato lo stimolo doloroso (calore radiante). Con la ripetizione dei test, si osservava una rapida riduzione dell'effetto antinocicettivo del protossido d'azoto entro 90 minuti, interpretato come sviluppo di tolleranza, ma questo non si verificava con lo Xenon. L'effetto antinocicettivo del protossido d'azoto veniva bloccato dalla somministrazione intraperitoneale di yohimbina, un antagonista  $\alpha 2$ -adrenergico che passa la barriera emato-encefalica, ma non di naloxone, indicando un possibile ruolo di questi recettori centrali nell'antinocicezione indotta dal protossido d'azoto; l'effetto antinocicettivo dello Xenon, invece, non era modificato da nessuna di queste sostanze, indicando un'azione diversa ancorché poco conosciuta. In virtù di questa azione, si è iniziato ad approfondire un aspetto correlato, cioè la sua potenza analgesica. Lo studio del 1995, come già detto, non ha evidenziato differenze statisticamente significative negli effetti analgesici di concentrazioni di protossido d'azoto e di Xenon equipotenti, tuttavia era stato utilizzato un piccolo numero di volontari e la soglia del dolore era stata valutata in un unico modo, cioè soltanto con lo stimolo caldo lesivo. Dunque, successivamente è stato eseguito un altro studio avente l'obiettivo di confrontare la potenza analgesica di Xenon e protossido d'azoto negli umani usando un approccio multimodale. A tal fine sono stati arruolati 12 soggetti volontari sani in una procedura randomizzata e a doppio cieco; sono state usate dosi subanestetiche equipotenti di Xenon (10, 20, 30 e 40%) e di protossido d'azoto (15, 30, 45 e 60%) e i test sperimentali presi in considerazione sono stati il riflesso nocicettivo agli stimoli ripetuti, la

tolleranza al dolore ischemico (indotto da laccio), la stimolazione elettrica, la pressione e il freddo. È emerso che lo Xenon e il protossido d'azoto inducono analgesia alla stimolazione ischemica, elettrica e meccanica, ma non al freddo. Ne sono risultati profili analgesici simili, ma con una potenza di 1,5 volte più alta per lo Xenon rispetto al protossido d'azoto, e con una differenza significativa per la stimolazione elettrica. È stato possibile condurre tale studio solo alle concentrazioni più basse dei due gas, poiché concentrazioni maggiori erano gravate da alta incidenza di nausea e vomito (170). Gli autori dello studio mettono, inoltre, in evidenza l'importanza di un sistema di valutazione multimodale per il dolore, e riportano un esempio: il propofol a concentrazioni subanestetiche aumenta la soglia del riflesso nocicettivo per stimolazioni singole, quindi il propofol sembrerebbe avere effetti analgesici; se consideriamo la stimolazione ripetuta, la soglia del riflesso nocicettivo non viene modificata, quindi, si potrebbe concludere che, di fatto, il propofol non ha effetti analgesici (171). E' evidente che la metodologia e i sistemi di valutazione sono determinanti al fine stabilire l'ottenimento di un risultato e il raggiungimento di un obiettivo. Successivamente nello studio delle proprietà analgesiche dello Xenon si aggiunge un altro elemento, ovvero la scoperta da parte di Franks *et al.* (87) del suo meccanismo d'azione che consiste nell'interferenza con la trasmissione glutammatergica, in particolare nell'inibizione del recettore di tipo NMDA. Questo meccanismo, che era stato studiato *in vitro*, fino a quel momento non aveva corrispondenti *in vivo*, almeno per l'attività anestetica e soprattutto analgesica; è stato fatto uno studio nel 2002 in cui sono state valutate le caratteristiche degli effetti analgesici dello Xenon nell'animale in confronto al protossido d'azoto. Questo studio ha come presupposto l'espressione di c-Fos come marcatore funzionale che identifica l'attività dei neuroni spinali in risposta alla stimolazione nociva. Gli Autori sottolineano che c-Fos è un

marcatore aspecifico espresso in risposta all'attivazione del sistema nocicettivo ma anche antinocicettivo (172). Quindi, se un anestetico con effetti analgesici aumenta l'espressione di c-Fos nel midollo spinale, questo può essere imputabile o all'aumento dei sistemi antinocicettivi o all'inibizione della trasmissione sinaptica; analogamente, la ridotta espressione di c-Fos in presenza di analgesici può essere imputata al fatto che il farmaco sopprime direttamente il sistema nocicettivo o la trasmissione sinaptica eccitatoria. Dunque, sulla base di tali presupposti è stato eseguito il test alla formalina in una serie di ratti ai quali è stato somministrato Xenon o protossido d'azoto con MAC 0.5, ne è stato prelevato il midollo spinale colorato per c-Fos e per il recettore NMDA fosforilato. Il comportamento nocicettivo era osservato per un'ora dall'iniezione della formalina. Gli animali nel gruppo dello Xenon e del protossido d'azoto mostravano minore comportamento nocicettivo rispetto al gruppo di controllo, che era esposto solo a ossigeno; l'espressione di c-Fos non era modificata nel gruppo del protossido d'azoto ma era ridotta nel gruppo dello Xenon; le cellule spinali positive al recettore NMDA fosforilato erano significativamente in minoranza nel gruppo dello Xenon rispetto a quello del protossido d'azoto e dell'ossigeno. Quindi, lo Xenon e il protossido d'azoto riducono i comportamenti nocicettivi nel ratto durante il test alla formalina; tuttavia, a dispetto della stessa MAC, lo Xenon dimostra effetti analgesici più potenti rispetto al protossido d'azoto in accordo con quanto emerso da uno studio precedente in cui si dimostravano i maggiori effetti inibitori dello Xenon sui neuroni spinali rispetto al protossido d'azoto in gatti transecati (167). Lo Xenon riduce, inoltre, l'espressione di c-Fos e l'attivazione dei recettori NMDA nel midollo spinale indotte dalla stimolazione nociva. Tutti questi dati indicano che lo Xenon esercita i suoi effetti analgesici mediante la soppressione dell'attività dei recettori NMDA con un meccanismo analgesico diverso da

quello del protossido d'azoto (173). Un altro lavoro ulteriormente comprovante le potenti caratteristiche analgesiche dello Xenon è stato pubblicato nel 2000 ed eseguito su 25 pazienti candidati a chirurgia addominale elettiva; esso è stato basato sulla determinazione delle concentrazioni plasmatiche di fentanyl necessarie a sopprimere le risposte somatiche ed emodinamiche all'incisione chirurgica nel 50% dei pazienti in presenza di Xenon 0,7 MAC. La riduzione della quantità di oppioide richiesto per l'anestesia è usata come misura della potenza antinocicettiva dello Xenon in risposta all'incisione chirurgica. La necessità di fentanyl durante l'anestesia con Xenon è minore rispetto alla quantità totale di fentanyl impiegato nell'anestesia con dosi equianestetiche di protossido d'azoto confermando la maggiore potenza antinocicettiva dello Xenon. Gli Autori ipotizzano diversi meccanismi d'azione che potrebbero spiegare tale risultato: entrambi i gas agiscono inibendo il recettore NMDA del glutammato (87, 119) ma lo Xenon esercita anche un effetto soppressivo diretto sui neuroni del midollo spinale in risposta alla stimolazione nocicettiva (167), indipendentemente dai sistemi modulatori discendenti (169). Il secondo meccanismo ipotizzato, che influisce anche sulle risposte emodinamiche osservate, è che solo il protossido d'azoto aumenta la risposta simpatica a differenza di quanto accade per lo Xenon che non possiede tale proprietà (174). Gli stessi Autori avevano già dimostrato clinicamente le proprietà antinocicettive dello Xenon con uno studio in cui esaminavano e confrontavano le caratteristiche antinocicettive di sevoflurano, isoflurano e Xenon concludendo che né l'isoflurano né il sevoflurano da soli sopprimevano l'aumento della pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca conseguente all'incisione cutanea mentre la combinazione con lo Xenon era efficace nell'attenuazione di queste risposte senza l'insorgenza di particolari effetti avversi (175). Gli Autori di questi studi prendono in considerazione le risposte emodinamiche

dei pazienti. L'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca fanno parte della risposta somatovegetativa al dolore e sono utili indicatori clinici oggettivi del processo nocicettivo: in genere, l'aumento di intensità dello stimolo nocicettivo comporta un aumento della risposta vegetativa. Quindi, gli effetti antinocicettivi possono essere valutati sia in modelli animali sia nell'uomo con esperimenti di questo tipo. La dimostrazione che lo Xenon esercita la sua attività analgesica mediante l'inibizione dei recettori NMDA è il punto di partenza di uno studio successivo del 2004 che ha ulteriormente analizzato il ruolo di tale recettore nella trasmissione nocicettiva nel midollo spinale. Il midollo spinale riveste un ruolo cruciale come sito d'azione degli anestetici (176). È stato dimostrato che il potenziale lento delle radici ventrali innescato dalla stimolazione delle radici dorsali del midollo spinale di ratti neonati *in vitro* è indicativo di nocicezione (177). Tale potenziale viene evocato da stimoli nocivi dalla periferia ed anche dalla stimolazione elettrica delle radici dorsali ad una intensità pari alla soglia delle fibre afferenti di piccolo diametro; è soppresso, invece, da molti analgesici compresa la morfina. Inoltre, la componente precoce del potenziale delle radici ventrali sembra essere mediata dal recettore NMDA e la componente tardiva dalla sostanza P (178). Sulla base di questi presupposti lo studio ha esaminato l'effetto dello Xenon sul potenziale delle radici ventrali al fine di valutarne l'azione antinocicettiva nel midollo spinale, in confronto al protossido d'azoto. A tal fine sono stati utilizzati ratti neonati anestetizzati da cui è stato prelevato il midollo spinale con i relativi gangli sensitivi e le radici nervose, e a questi è stato applicato un sistema di perfusione con liquido cerebrospinale artificiale a cui è stato aggiunto lo Xenon o il protossido d'azoto alla stessa concentrazione (MAC 0,3). Sono state stimulate elettricamente le radici dorsali e registrata la risposta delle radici ventrali per valutare l'entità dei riflessi evocati. Lo Xenon e il protossido d'azoto riducono l'ampiezza dei

riflessi nocicettivi mono- e polisinaptici, ma l'effetto dello Xenon è significativamente più marcato; si dimostra, pertanto, che lo Xenon sopprime la trasmissione sinaptica a livello spinale confermando i suoi effetti antinocicettivi rilevanti (179). Lo studio utilizza ratti neonati poiché il protossido d'azoto ha scarsi effetti antinocicettivi sugli animali giovani; lo Xenon esercita i suoi effetti antinocicettivi anche sugli animali giovani, pertanto possiamo concludere che l'effetto antinocicettivo dello Xenon è indipendente dall'età (173, 113). Tuttavia, lo studio in questione è stato successivamente oggetto di revisione da parte di altri Autori in quanto le tecniche *in vitro* per questo tipo di analisi non produrrebbero risultati attendibili; pertanto le proprietà antinocicettive dello Xenon sono state rivalutate in un altro studio del 2007 eseguito *in vivo*. In ratti anestetizzati è stata somministrata per via IV una bassa dose di Xenon equilibrata in una formulazione lipidica oppure in normale soluzione salina e dopo un'ora è stata indotta LTP mediante stimolazione ad alta frequenza del nervo ischiatico, che rappresenta un modello sperimentale di induzione di LTP. La somministrazione IV è un'alternativa alla somministrazione di anestetici volatili per inalazione usata da questi Autori per ridurre al minimo i costi e massimizzare la biodisponibilità del farmaco, in particolare per la forma in emulsione lipidica (180, 181). Da questo studio è risultato che lo Xenon a bassa dose blocca l'induzione di LTP nelle vie nocicettive con un effetto protettivo di lunga durata poiché è stato somministrato un'ora prima dello stimolo condizionante. Tale effetto è stato valutato mediante i potenziali evocati nelle fibre C (che sono rimasti sui valori di controllo) e si è verificato nella stessa misura con entrambi i veicoli di somministrazione (soluzione salina o emulsione lipidica) dimostrando che una dose più alta, come potrebbe avvenire con l'emulsione lipidica, non ha effetto aggiuntivo *in vivo*. LTP rappresenta un meccanismo di persistenza del dolore, soprattutto nel dolore infiammatorio e post-operatorio. Questo studio

dimostra, inoltre, in contrasto con gli altri, che lo Xenon alla dose utilizzata, non esercita effetti antinocicettivi *in vivo*, almeno nella prima sinapsi della via nocicettiva, come evidenziato dalla scarica delle fibre C che è rimasta simile a quella dei controlli. Tuttavia, gli stessi Autori fanno notare che la concentrazione di Xenon utilizzata nello studio, seppur sufficiente a prevenire lo sviluppo di sensibilizzazione, potrebbe però essere stata eccessivamente bassa per poter indurre effetto antinocicettivo (182). Fattori farmacocinetici, come la concentrazione del gas, e via di somministrazione diversa (IV *versus* inalazione) potrebbero aver determinato l'assenza dell'effetto antinocicettivo in questo contesto. Un altro lavoro del 2006, uno studio randomizzato condotto su pazienti chirurgici riconferma le caratteristiche analgesiche dello Xenon durante l'anestesia: la combinazione anestetica di Xenon e sevoflurano sopprime la concentrazione plasmatica di adrenalina e la risposta emodinamica dopo incisione cutanea più efficacemente rispetto al sevoflurano da solo (183). Lo Xenon esercita il suo effetto antinocicettivo a livello spinale ma non è escluso il contributo di siti sovraspinali poiché i recettori NMDA, che rappresentano il bersaglio dello Xenon, sono espressi ad ogni livello del SNC. In uno studio del 2009 (196) sono stati esaminati gli effetti dello Xenon sulla trasmissione sinaptica nella corteccia prefrontale e nella sostanza gelatinosa del midollo spinale. In preparati di fette di cervello e di midollo spinale di roditore gli Autori hanno applicato la tecnica del patch-clamp per esaminare l'impatto dello Xenon sulle correnti postsinaptiche mediate dai recettori NMDA e AMPA, nonché sul recettore GABA A. Le correnti sono state evocate con stimolazione elettrica o per fotolisi del glutammato contenuto nei neuroni. In entrambe le regioni studiate, lo Xenon non ha effetti sulle correnti postsinaptiche inibitorie, non influenza la trasmissione mediata dai recettori GABA A e riduce l'intensità delle correnti postsinaptiche eccitatorie mediate dai recettori AMPA e NMDA.

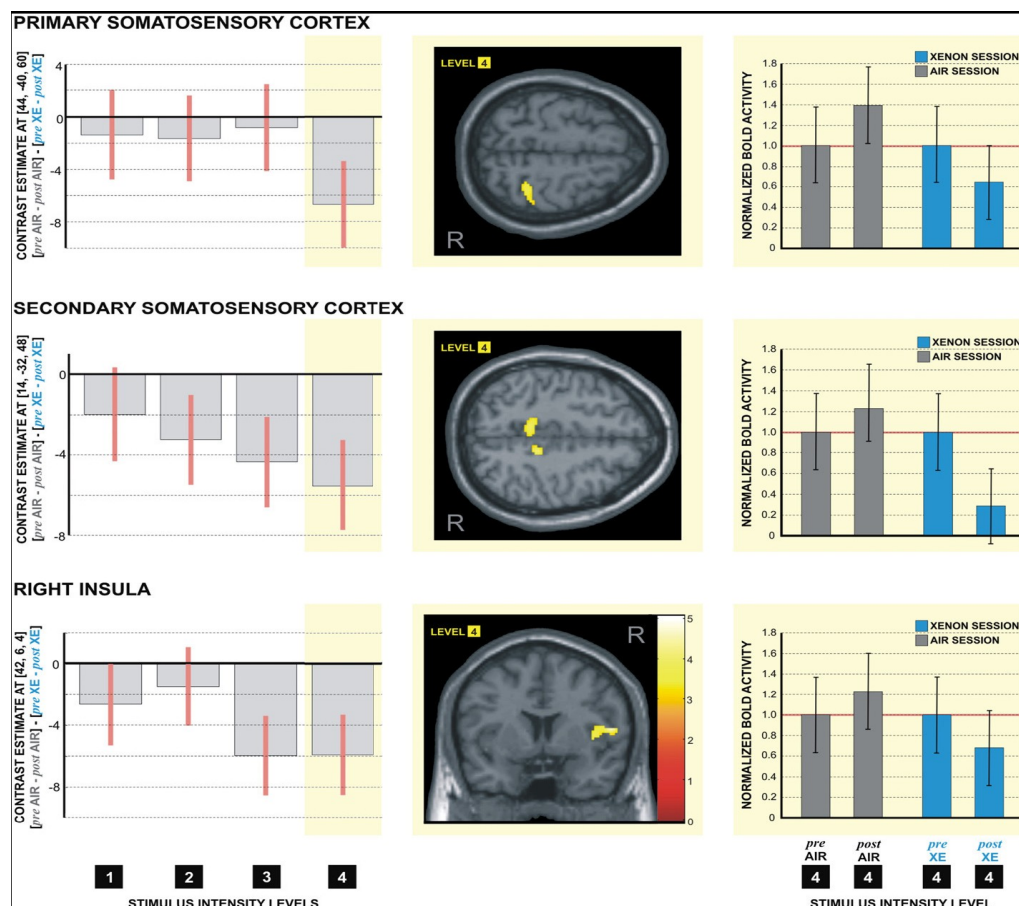
La corteccia prefrontale è coinvolta nelle più alte funzioni cognitive come la memoria a breve termine (184, 185, 186), la regolazione dell'attenzione (187), lo stato di veglia (188, 189, 190) e la coscienza (191, 192). Quindi l'azione dello Xenon sui neuroni della corteccia prefrontale può spiegarne le proprietà ipnotiche. Inoltre, una modificazione indotta dallo Xenon sulla trasmissione sinaptica dei neuroni della corteccia prefrontale, in particolare dei neuroni piramidali del V strato, può influenzare anche importanti processi sottocorticali regolati dalla corteccia prefrontale stessa (193). Questo studio dimostra che lo Xenon deprime la trasmissione sinaptica mediata dai recettori AMPA e NMDA sui neuroni della sostanza gelatinosa probabilmente attraverso meccanismi postsinaptici, e poiché l'inibizione dell'attività dei neuroni della sostanza gelatinosa è importante nei meccanismi dell'antinocicezione (194), l'effetto dello Xenon su questi recettori può spiegare le sue profonde proprietà analgesiche (174, 195). La depressione della trasmissione sinaptica sulla sostanza gelatinosa può spiegare anche l'immobilità, necessaria per l'anestesia chirurgica (196). Come detto in precedenza, oggi gli studi mirano a comprendere le basi fisiopatologiche della persistenza del dolore, puntando l'attenzione verso i meccanismi centrali, anche e soprattutto sovraspinali, utilizzando approcci metodologici sempre più integrati sia negli strumenti sia nei modelli. Tutto ciò ha come razionale la messa in atto di terapie mirate e più efficaci. In questo contesto possiamo collocare due studi che riassumono nella loro esecuzione e nelle loro finalità questi concetti. Uno di questi è stato pubblicato nel 2010 e valuta le proprietà analgesiche dello Xenon in volontari sani utilizzando una nuova modalità di somministrazione e costituendo, quindi, un nuovo modello farmacocinetico su animale. Il presupposto è la sensibilizzazione al dolore del SNC mediante la stimolazione dei recettori NMDA che conduce ad una amplificazione, talora patologica, della percezione dolorosa. In quanto antagonista di tali



recettori, la somministrazione di Xenon a dosi subanestetiche può sopprimere l'aumentata responsività delle aree coinvolte nel processo del dolore. Al fine di analizzare la potenza dell'effetto analgesico dello Xenon a basse dosi è stata valutata l'applicazione intranasale del gas in un contesto di dolore sperimentale sull'uomo. Sono state valutate le risposte di 10 soggetti volontari sani ad una serie di stimoli dolorifici sperimentali multimodali con un protocollo randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo. Lo Xenon è stato somministrato usando un nuovo dispositivo intranasale a bassa pressione che consente di raggiungere rapidamente la concentrazione subanestetica senza necessità del monitoraggio dei parametri vitali. È stato anche descritto un modello farmacocinetico della modalità di somministrazione intranasale per il compartimento cerebrale, misurando le concentrazioni di Xenon in campioni ematici ottenuti da vene intracraniche di animali da esperimento (maiali). L'applicazione intranasale di Xenon al ritmo di 1 litro/ora per 30 minuti e alla concentrazione del 10-20% aumentava significativamente la tolleranza al dolore dei volontari alla stimolazione ischemica, fredda e meccanica. Tuttavia, 60 minuti dopo il termine dell'applicazione dello Xenon non c'era più significativa modificazione della tolleranza al dolore in confronto al placebo, probabilmente per i tempi rapidi di equilibrio e per la bassa dose utilizzata. La concentrazione dello Xenon nel sangue delle vene craniali nei maiali raggiungeva lo steady state di ~450 nl/ml dopo 5 minuti, concentrazione farmacologicamente attiva seppur non anestetica. Dunque, sulla base di questi risultati, gli Autori concludono che la somministrazione intranasale di Xenon ha proprietà analgesiche e indicano che il nuovo dispositivo di applicazione presentato nello studio offre nuove possibilità di somministrazione di antagonisti NMDA in un approccio analgesico multimodale (197). L'altro studio è stato pubblicato nel 2009 e utilizza lo Xenon per poter individuare le regioni cerebrali coinvolte nella

sensibilizzazione al dolore. I presupposti derivano da precedenti studi su animali, i quali avevano dimostrato che la sensibilizzazione centrale al dolore avviene mediante il fenomeno della LTP che dipende dai recettori NMDA del glutammato e che conduce all'amplificazione della percezione dolorifica. È stata utilizzata la risonanza magnetica funzionale (f-MRI) i cui segnali dipendono dai livelli di ossigeno ematico e l'imaging di perfusione in combinazione con la stimolazione elettrica ripetuta su 12 soggetti volontari sani. I segnali della f-MRI dipendenti dai livelli di ossigeno ematico sono oggi ampiamente considerati adeguati marcatori dell'attivazione di potenziali locali. Questi potenziali riflettono l'informazione sensoriale che influenza direttamente i neuroni postsinaptici tramite i recettori del glutammato (198, 199, 200). L'aumentata responsività alla stimolazione sensoriale ripetuta dovrebbe essere rappresentata da un aumento dei segnali f-MRI. Specificamente, è stata monitorata la modulazione dei processi somatosensoriali durante l'inibizione della trasmissione eccitatoria ottenuta mediante l'applicazione oculare di Xenon, dopo stimolazione elettrica a diversi livelli di intensità. L'applicazione oculare, mediante appositi occhiali di protezione connessi ad un complesso dispositivo di erogazione del gas, consente un accesso diretto alla circolazione cerebrale evitando la dispersione dello Xenon che si avrebbe con l'inalazione. Inoltre, tale applicazione non produce effetti anestetici tali da richiedere il monitoraggio clinico o ventilazione meccanica. Le risposte relative ai segnali f-MRI dipendenti dai livelli di ossigeno ematico sotto stimolazione secondaria aumentavano nelle cortecce insulare media, somatosensitiva primaria e secondaria sotto trattamento con placebo e si riducevano sotto trattamento con Xenon. La riduzione della perfusione regionale indotta dallo Xenon era confinata alle regioni cerebrali responsive alla stimolazione e correlavano con la cinetica delle concentrazioni dello Xenon nel sangue cerebrale. Inoltre, gli effetti dello

Xenon sui dati comportamentali, di immagine e di perfusione, si riducevano con l'intensità dello stimolo. La dipendenza della sensibilizzazione al dolore da un sufficiente livello di pre-attivazione riflette un processo multistadio che è caratteristico del recettore glutammatergico correlato al processo di LTP. Questo studio, dunque, dimostra come i processi correlati all'LTP conosciuti a livello cellulare possano essere studiati anche a livello cerebrale (201). Le regioni cerebrali funzionalmente responsive che sono state individuate in questo studio fanno parte del complesso della "pain matrix", e si individua una regione in particolare che, a differenza delle altre, è attiva per tutti i livelli di stimolazione, ed è la corteccia opercolo-insulare; questa è l'unica area corticale la cui diretta stimolazione elettrica produce una sensazione di dolore (202, 203). Di seguito si riporta lo schema riassuntivo dei risultati dello studio.



## STUDIO CLINICO

Visto quanto detto finora riguardo alle caratteristiche dei pazienti obesi, alle problematiche squisitamente farmacocinetiche e farmacodinamiche che l'anestesia in questi pazienti solleva e alle caratteristiche e proprietà dello Xenon, abbiamo pensato di valutare le risposte del paziente obeso sottoposto ad anestesia con Xenon per interventi di chirurgia bariatrica. Il nostro studio si propone di rilevare i parametri clinici intraoperatori relativi alla ventilazione e all'emodinamica, e di valutare nel periodo postoperatorio la risposta al dolore. In particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sugli scambi respiratori che, durante la ventilazione meccanica, subiscono notoriamente importanti alterazioni nei pazienti normopeso e, ancor di più, nei soggetti obesi. L'aumento del BMI è correlato direttamente alla compromissione dell'ossigenazione arteriosa attribuibile allo sviluppo di un mismatch del rapporto ventilazione-perfusione ( $V/Q$ ) e allo shunt intrapolmonare, soprattutto durante laparoscopia (204, 205). Molte sono state le strategie messe in atto nei pazienti obesi per migliorare gli scambi respiratori in corso di anestesia generale. Noi abbiamo utilizzato lo Xenon, antagonista dei recettori NMDA, come alternativa agli anestetici inalatori comunemente utilizzati sfruttando le caratteristiche di questo gas nobile: stabilità cardiovascolare, proprietà organo protettive, wash-in e wash-out molto rapidi. La miscela ossigeno-Xenon ha un'alta densità che potrebbe aumentare le pressioni delle vie aeree e le resistenze ma tale effetto non sembra avere implicazioni cliniche certe (206, 207). Al contrario, come elegantemente descritto da Wood *et al.*, l'inalazione di una miscela di gas ad elevata densità può determinare una riduzione della differenza alveolo-arteriosa di ossigeno ( $AaDO_2$ ) e migliorare la distribuzione della ventilazione e la performance respiratoria, minimizzando le variazioni  $V/Q$  (208). Al fine di valutare la funzione polmonare, gli indici clinici comunemente utilizzati sono la

pressione parziale di ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ), la saturazione in ossigeno dell'emoglobina e l'AaDO<sub>2</sub> (209) ma, in realtà, il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  sembra essere una misura decisamente più accurata (210). Noi abbiamo studiato e registrato i dati intraoperatori e postoperatori sulla funzione respiratoria, l'assetto emodinamico e i tempi di risveglio di pazienti affetti da obesità ( $\text{BMI} > 35$ ) sottoposti ad anestesia con Xenon-remifentanyl (XR) o sevoflurano-remifentanyl (SR). In particolare, abbiamo valutato l'ipotesi che l'anestesia con Xenon sia in grado di migliorare il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  intraoperatorio. Inoltre, abbiamo cercato di dimostrare l'ipotesi che lo Xenon anche nei pazienti obesi mantiene le sue proprietà farmacologiche caratterizzate da stabilità cardiovascolare e rapidi tempi di recupero. È stata anche valutata l'incidenza di effetti collaterali e la richiesta di analgesici nel periodo postoperatorio.

## **MATERIALI E METODI**

Dopo l'approvazione del protocollo di studio (prospettico controllato randomizzato in cieco) da parte della Commissione Etica e previa acquisizione del consenso informato di tutti i pazienti, sono stati arruolati nello studio 20 soggetti affetti da obesità patologica candidati ad intervento di by-pass gastrointestinale laparoscopico. I 20 pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di cui uno (SR) candidato a ricevere la combinazione sevoflurano-remifentanyl (sevoflurano MAC 1) e l'altro (XR) Xenon-remifentanyl (Xenon 60-65% in ossigeno). I criteri di esclusione sono stati i seguenti: età inferiore a 18 anni o superiore a 65 anni, classe ASA IV, Mallampati 4. In sala operatoria tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio che prevedeva elettrocardiografia, misurazione della pressione arteriosa invasiva, pulsossimetria, temperatura corporea, end-tidal CO<sub>2</sub>, concentrazione di ossigeno e Xenon. Tutti i parametri clinici

intraoperatori sono stati registrati ogni 3 minuti. Una emogasanalisi arteriosa è stata effettuata durante la valutazione preoperatoria e ripetuta 15 minuti dopo l'induzione dell'anestesia generale e, successivamente, ogni 60 minuti nel corso dell'intervento chirurgico. La profondità del piano anestesilogico è stata monitorizzata attraverso l'utilizzo dei Potenziali Evocati Acustici (AEP monitor, Alaris Medical Systems. Inc, San Diego, CA) in modo da mantenere sempre l'indice AAI <30. Dopo una preossigenazione di 5 minuti con O<sub>2</sub> 100%, l'anestesia è stata indotta in tutti i pazienti con un bolo di propofol ev 2 mg/kg calcolato sul peso corporeo reale (RBW) e remifentanil 0.50 µg/kg/min calcolato sul peso corporeo ideale (IBW) secondo la formula di Lorenz:

$$\text{Donne: } IBW = \text{altezza(cm)} - 100 - \frac{\text{altezza(cm)} - 150}{2}$$

$$\text{Uomini: } IBW = \text{altezza(cm)} - 100 - \frac{\text{altezza(cm)} - 150}{4}$$

Dopo l'induzione, si procedeva a ventilazione mediante maschera facciale e, verificate le condizioni di efficace ventilazione, si procedeva a somministrazione ev di un bolo di cisatracurio 0.2 mg/Kg IBW. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a laringoscopia diretta e successiva intubazione orotracheale, e tutti hanno ricevuto dopo l'intubazione una infusione continua di remifentanil 0.25 µg/kg/min IBW e cisatracurio 0.02 mg/Kg IBW ogni 40 minuti titrati in base alle esigenze cliniche. Nessun bolo di cisatracurio è stato somministrato dopo la fine della seconda anastomosi chirurgica (30 minuti prima della fine dell'intervento). In entrambi i gruppi è stato utilizzato un ventilatore a circuito chiuso per la somministrazione dei gas anestetici (Felix Dual, Taema, France). La somministrazione di Xenon (LenoXe, Airliquide) cominciava dopo un'accurata denitrogenazione (FiO<sub>2</sub> >97%, FeO<sub>2</sub> >92%); veniva somministrato midazolam 0.05 mg/Kg IBW al fine di mantenere AAI <30

per il tempo necessario per raggiungere il 40% di FeXe nel circuito chiuso di anestesia (7-10 minuti). L'anestesia veniva mantenuta utilizzando una miscela di Xenon 60-65% e ossigeno. Nel gruppo SR l'anestesia è stata mantenuta con sevoflorano MAC 1 in una miscela di ossigeno e aria. In entrambi i gruppi, la modalità di ventilazione era del tipo pressione controllata (PCV), con  $\text{FiO}_2$  35%, Peep 5,  $\text{Vt}$  8-10 ml/Kg IBW per ottenere un  $\text{ETCO}_2$  mantenuto tra 4.8-6.0 kPa (35-45 mmHg). I parametri emodinamici erano mantenuti entro il 20% dei valori basali preoperatori attraverso la modulazione del dosaggio dell'infusione di remifentanil. La normotermia (35.5-37.0 °C) era mantenuta mediante l'utilizzo di coperte termiche. L'AAI veniva tenuto <30 fino alla sutura chirurgica finale quando l'anestesia veniva sospesa. Il tempo di apertura degli occhi era misurato dal momento della sospensione dell'erogazione del gas all'apertura degli occhi al richiamo verbale. Dopo la ripresa di un'adeguata ventilazione spontanea con un  $\text{EtCO}_2$  di 5.3-6.6 kPa (40-50 mmHg) si procedeva a estubazione e a successivo trasferimento del paziente presso l'adiacente Unità di Terapia Sub-Intensiva (PACU). Per il controllo del dolore postoperatorio veniva utilizzata la pompa PCA (Patient Controlled Analgesia) connessa ad una via venosa periferica del paziente in grado di somministrare morfina in bolo ev a richiesta.

## **ANALISI STATISTICA**

Abbiamo stabilito di considerare come clinicamente rilevante una differenza di 60 sul rapporto  $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$  tra i gruppi misurata 120 minuti dopo l'induzione. Assumendo una media del rapporto  $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$  (deviazione standard) di 370 (55) nel gruppo Xenon e di 310 (35) nell'altro gruppo, abbiamo stimato un campione di 10 pazienti per gruppo sufficiente a rilevare la differenza di 60 con il 5% di livello di significatività e una

potenza dell'80%. Utilizzando il test di Mann-Whitney per le variabili continue e il test esatto di Fisher per le variabili di categoria abbiamo verificato che non esistono differenze significative tra le caratteristiche demografiche dei pazienti (età, sesso, BMI), né tra le caratteristiche preoperatorie e la durata dell'anestesia dei due gruppi. Le differenze tra i dati preoperatori e postoperatori che includono la frequenza cardiaca, la pressione sistolica e diastolica, la saturazione arteriosa, la pressione di plateau, il tempo di apertura degli occhi e di estubazione, lo score di Aldrete nella PACU sono state confrontate utilizzando il test di Mann-Whitney e sono stati considerati come obiettivi secondari. È stata anche valutata l'esistenza di una differenza significativa tra i due gruppi nel consumo di morfina dopo 72 ore, e la comparsa di eventi avversi (ipertensione, ipotensione, bradicardia, PONV, cefalea postoperatoria, awareness). I risultati sono stati considerati statisticamente significativi con una  $P < 0,05$ . Tutti i dati vengono presentati come mediana (range).

## RISULTATI

I dati relativi al confronto tra i due gruppi sono riportati nella seguente tabella:

	SR	XR	P
Age (yr)	47.5 (19–57)	41 (23–49)	.272
BMI	50.5 (39–71)	53 (42–83)	.519
Sex (males/females)	6/4	8/2	.628
Heart rate (bpm)	87.5 (65–110)	85.5 (56–100)	.570
Oxygen saturation (%)	95 (91–100)	95.5 (89–98)	.623
Systolic pressure (mmHg)	160 (120–168)	137.5 (115–175)	.178
Diastolic pressure (mmHg)	86 (65–100)	87.5 (75–95)	.705
PaO <sub>2</sub> -FiO <sub>2</sub> ratio (on air)	350 (307–394)	325.5 (302–392)	.449

Data are presented as median (range) for continuous variables; the number of males and females in each group is reported.  $P < .05$  with Mann-Whitney test was considered significant.



Non vi sono differenze significative nella durata dell'anestesia: 150 (120-90) minuti nel gruppo SR e 152.5 (120-220) minuti nel gruppo XR;  $P=0.849$ .

I dati di derivazione intraoperatoria sono mostrati nella tabella seguente:

	SR	XR	P
PaO <sub>2</sub> -FiO <sub>2</sub> ratio 15 min	282 (195-320)	260 (212-302)	.272
PaO <sub>2</sub> -FiO <sub>2</sub> ratio 60 min	301.5 (220-318)	350.5 (234-412)	.041
PaO <sub>2</sub> -FiO <sub>2</sub> ratio 120 min	326.5 (234-372)	405.5 (278-432)	.002
Heart rate (bpm)	78 (59-94)	57.5 (48-71)	.001
Systolic pressure (mmHg)	106.5 (94-124)	121.5 (110-148)	.008
Diastolic pressure (mmHg)	67.5 (58-83)	69 (62-78)	.545
Oxygen saturation (%)	96 (93-97)	95.5 (94-97)	.477
Plateau pressure (mmH <sub>2</sub> O)	27 (25-28)	35 (32-37)	.0001
Remifentanyl usage (mcg)	1597.5 (1080-2425)	762.5 (415-1460)	.0001

Data are presented as median (range).  $P < .05$  with Mann-Whitney test was considered significant.

Non ci sono differenze significative tra i due gruppi nel rapporto PaO<sub>2</sub>-FiO<sub>2</sub> calcolato 15 minuti dopo l'induzione ma nel gruppo XR il rapporto PaO<sub>2</sub>-FiO<sub>2</sub> appare significativamente più alto dopo 60 e 120 minuti. La frequenza cardiaca è significativamente più bassa nel gruppo XR mentre la pressione sistolica è significativamente più bassa nel gruppo SR. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi per la pressione diastolica e la saturazione di ossigeno; nel gruppo XR la pressione di plateau è significativamente più alta e, soprattutto, il consumo di remifentanyl è significativamente più basso.

I dati postoperatori sono mostrati nella seguente tabella:

	SR	XR	P
Eyes opening time (min)	7.6 (5.5–11.7)	2.7 (1.6–4.2)	.0002
Extubation time (min)	9.4 (6.7–13.7)	2.9 (1.7–4.9)	.0002
Aldrete score (PACU admission)	9 (8–10)	9 (8–10)	1.000
Morphine demand 72 hours (mg)	26 (13–41)	9.5 (0–16)	.0016

Data are presented as median (range).  $P < .05$  with Mann-Whitney test was considered significant.

Il tempo di apertura degli occhi e di estubazione è significativamente minore nel gruppo XR; il consumo di morfina dopo 72 ore è significativamente più basso nel gruppo XR. Non vi sono differenze tra i due gruppi per lo score di Aldrete al momento dell'ammissione in PACU. La frequenza di eventi avversi è riportata nella seguente tabella:

	SR		XR	
	N. of patients reporting adverse events	N. of adverse events	N. of patients reporting adverse events	N. of adverse events
Hypertension	0	0	1	1
Hypotension	2	2	0	0
Bradycardia	1	2	2	4
PONV	1	1	4	6
Postoperative headache	1	1	2	2
Awareness	0	0	0	0

Bradycardia was intended as  $a > 20\%$  deviation from mean baseline, hypertension as  $a > 20\%$  deviation from mean systolic baseline with stable heart rate and no other signs of low depth of anaesthesia and hypotension as  $a > 20\%$  deviation from mean systolic baseline.

Iperensione, bradicardia, cefalea postoperatoria compaiono raramente ma più frequentemente nel gruppo XR; PONV è meno comune nel gruppo XR ed è riportata la comparsa della sola nausea; nessun paziente dei due gruppi ha avuto vomito. L'ipotensione compare raramente ma più frequentemente nel gruppo SR. Nessun paziente ha avuto awareness.

## DISCUSSIONE

In questo studio noi abbiamo dimostrato l'ipotesi che l'anestesia con Xenon sia associata ad una migliore ossigenazione arteriosa e ad una migliore stabilità cardiovascolare in una popolazione di pazienti obesi. Come sostenuto già da altri Autori in letteratura, gli effetti sulla AaDO<sub>2</sub> dell'alta densità della miscela di gas Xenon-ossigeno possono essere dovuti ad una più uniforme distribuzione della ventilazione nel corso di anestesia generale (208); comunque, lo Xenon, che è farmacologicamente un antagonista del recettore NMDA, non è considerato un gas biologicamente inerte e il miglioramento del rapporto PaO<sub>2</sub>-FiO<sub>2</sub> può essere correlato non solo ad un effetto "alta-densità" della miscela inalata, ma anche ai suoi effetti preconditionanti ed organoprotettivi in precedenza descritti. Il tempo di risveglio dopo anestesia con Xenon è molto più breve in accordo con il coefficiente di ripartizione sangue-gas della molecola; non vi sono considerevoli differenze rispetto agli studi condotti su pazienti normopeso (211). L'anestesia con Xenon è caratterizzata da una pressione arteriosa sistolica significativamente più alta e da una minima variazione rispetto ai parametri basali preoperatori. Più frequenti appaiono la bradicardia, l'ipertensione e l'incidenza di nausea postoperatoria; la pressione delle vie aeree è significativamente e costantemente aumentata. Tutti i dati sono in linea con i risultati emersi dai trials condotti su pazienti normopeso e con i dati sperimentali presenti in letteratura (206, 207, 212). Nel gruppo sottoposto ad anestesia con Xenon è emersa una riduzione inaspettata e significativa del consumo di oppioidi. Lo Xenon possiede una potente azione analgesica dovuta all'inibizione del recettore NMDA (173) che può ben spiegare il ridotto consumo totale di remifentanyl nel corso dell'intervento chirurgico: il consumo intraoperatorio di oppioide appare più che dimezzato nel gruppo di pazienti trattati con Xenon con un consumo di morfina nel periodo postoperatorio nettamente inferiore

rispetto al gruppo trattato con sevoflurano. Tuttavia, sappiamo che wash-in e wash-out dello Xenon sono molto rapidi e la sua azione inibitoria sul recettore NMDA potrebbe non spiegare gli effetti sulle vie del dolore per più di 72 ore. Attualmente l'evidenza è che lo Xenon sia capace di modulare le vie di sensibilizzazione a lungo termine (135, 213, 214) che sono considerate gli effettori finali in grado di determinare gli effetti organoprotettivi a lungo termine del gas. E' possibile che anche la modulazione a lungo termine del dolore possa essere inserita in uno scenario simile ma sono necessari ulteriori studi al fine di valutare tali interessanti ipotesi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 -WHO Technical Report Series, No.894
- 2 J.M. Friedman. Obesity in the new millenium. Nature insight 2000;6778:632-634
- 3 Peter G. Kopelman. Obesity as a medical problem. Nature insight 2000;6778:635-643
- 4 “National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants.” The Lancet, Volume 377, Issue 9765, pages 557-567, 12 February 2011
- 5 “WHO progress report on the implementation of the European Charter on Counteracting Obesity” Brussels, Belgium 8/12/2010- [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
- 6 Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Del Mestro E, Marzano B, Fanti G, Brodsky JB. Anesthetic management of morbidly obese and super-morbidly obese patients undergoing bariatric operations: hospital course and outcomes. Obes Surg 2006;16:1563-1569
- 7 Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, et al. Reduction of incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. Obes Res 1999;7:477-484
- 8 NHI Conference: gastrointestinal surgery for severe obesity-Consensus Development Conference Panel. Ann Intern Med 1991;115:956-961
- 9 Wing RR, Koeske R, Epstein LH, et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. Arch Intern Med 1987;147:1749-1753
- 10 Stevens V, Corrigan S, Obarzanek E, et al. Weight loss intervention in phase I of the trials of hypertension prevention. Arch Intern Med 1993;153:849-858
- 11 Dattilo A, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992;56:320-328
- 12 Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, Bluett-Pajot MT, Forgione A, Vix M, Grouselle D, Marescaux J. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat. Endocrinology 2005;146(4):1745-1751
- 13 De Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. Circulation 1981;64:477-482
- 14 Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth 2000;85:91-108

- 15 Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, DreslinskivGR, Ventura HO, Oigman W e al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983;99:757-761
- 16 Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J. Role of aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol* 1986;57:613-618
- 17 Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity (a review). *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:325-334
- 18 Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Dunn FG, Frohlich E. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 1983;74:808-812
- 19 Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall tickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1985;55:783-786
- 20 Kakkar W, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a high risk group? *Am J Surg* 1970;120:527-530
- 21 MacMahon SW, Wilcken DE, MacDonald GJ. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986;314:334-339
- 22 Kaltman AJ, Goldring RM. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med* 1976;60:645-653
- 23 Gillum RF. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary heart disease, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988;116:163-174
- 24 Guilleminault C, Motta J, Mihm F, Melvin K. Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest* 1986;89:331-334
- 25 Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WB. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977
- 26 Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in woman. *N Engl J Med* 1990;332:882-889
- 27 Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after 26 year-observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977;39:452-458
- 28 Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *Jama* 1978;240:1607-1610

- 29 Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas Exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:654-660
- 30 Don HF, Wahba M, Cuadrado L, Kelkar K. The effects of anesthesia and 100 per cent oxygen on the functional residual capacity of the lungs. *Anesthesiology* 1970;32:521-529
- 31 Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996;109:144-151
- 32 Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999;91:1221-1231
- 33 Salem MR, Dalai FY, Zygmunt MP, Mathrubhutham M, Jacobs HK. Does PEEP improve intraoperative arterial oxygenation in grossly obese patients? *Anesthesiology* 1978;48:280-281
- 34 Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;344:653-655
- 35 Galambos JT, Willis CE. Relationship between 505 paired liver tests and biopsies in 242 obese patients. *Gastroenterology* 1978;74:1191-1195
- 36 Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:199-213
- 37 Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm* 1987;6:706-714
- 38 Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:108-124
- 39 Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB. Perioperative management of the obese patient. *Br J Anaesth* 1993;70:349-359
- 40 Romano E et al. Anestesia nel paziente obeso. UTET 2001;Vol I cap. 79
- 41 Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O'Leary-Escolas U. Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1991;72:89-93
- 42 Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R. Thiopental disposition in lean ad obese patiens undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982;56:269-274
- 43 Wada DR, Bjorkman S, Ebling WF, Harashima H, Harapat SR, Stanski DR. Computer simulation of the effects of altrations in blood flows and body composition on thiopental pharmacokinetics in humans. *Anesthesiology* 1997;87:884-899

- 44 Kirby IJ, Howard EC. Propofol in a morbidly obese patient. *Anaesthesia* 1987;42:1125-1126
- 45 Servin F, Frederique J, Farinotti R, Haberer JP. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;78:657-665
- 46 Bentley JB, Bond JD, Vaugan RW et al. Weight, pseudocholinesterase activity and succinylcholine requirements. *Anesthesiol* 1982;57:48-49
- 47 Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjoco RA, Shader RI. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27-35
- 48 Leclerc C. Is ketamine useful for anesthesia in morbid obesity? *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:422-423
- 49 Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstff M. Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1988;67:1149-1153
- 50 Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock-Utne JG, Vierra M, Saidman LJ. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg* 2002;94:732-736
- 51 Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1992;74:515-518
- 52 Varin F, Ducharme J, Theoret Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:18-25
- 53 Bennett R, Batenhorst R, Graves DA, Foster TS, Griffen WO, Wright BD. Variation in postoperative analgesic requirements in the morbidly obese following gastric bypass surgery. *Pharmacotherapy* 1982;2:50-53
- 54 Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aimé M. Performance of sufentanil target cotrolled infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98:65-73
- 55 Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23
- 56 Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998;89:562-573
- 57 Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinetic* 2000;39(3):215-231



- 58 Song D, Whitten W, White PF. Remifentanyl infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecistectomy. *Anest Analg* 2000;90:1111-1113
- 59 Abernethy DR, Greenblatt DJ. Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol* 1984;53:1183-1186
- 60 McCulloch WJ, Littlewood DG. Influence of obesity on spinal analgesia with isobaric 0,5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1986;58:610-614
- 61 Taivainen T, Tuominen M, Rosenberg PH. Influence of obesity on the spread of spinal analgesia after injection of plain 0,5% bupivacaine at the L3-4 and L4-5 interspace. *Br J Anaesth* 1990;64:54-546
- 62 Cooper JR, Brodsky JB. Anesthetic management of the morbidly obese patient. *Seminars in Anesthesia* 1987;6:260-270
- 63 Hodgkinson R, Hussein FJ. Obesity and the spread of analgesia following epidural administration of bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1980;59:89-93
- 64 Blovin RA, Kolpek LH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clinical Pharmacy* 1987;6:706-714
- 65 Fisher A, Waterhouse TD, Adams AP. Obesity; its relation to anaesthesia. *Anaesthesia* 1975;30:633-647
- 66 Borel JD, Bentley JB, Vaughan RW, Gandolfi AJ. Enflurane blood-gas solubility: influence of weight and haemoglobin. *Anesth Analg* 1982;61:1006-1009
- 67 Miller MS, Gandolfi AJ, Vaughan RW, Bentley JB. Disposition of enflurane in obese patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:292-296
- 68 Frink EJ, Brown EA, Morgan S et al. Plasma inorganic fluoride levels with Sevoflurane anesthesia in morbidly obese and non obese patients. *Anest Analg* 1993;76:1333-1337
- 69 Higuchi H, Satoh A, Kanno M. Endoserum inorganic fluoride levels in morbidly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anest Analg* 1993;6:260-270
- 70 Wierda JMKH, De Wit APM, Kuizenga K, Agoston S. Clinical observation on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal non depolarizing agents. *Br J Anaesth*. 1990;64:521-523
- 71 Mirakhur R, Cooper R, McCarthy G, Elliot D. Comparison of the intubating conditions and some neuromuscular blocking effects following ORG 9426 and succinylcholine. *Anesth. Analg*. 1992;74:s210
- 72 Romano E et al. "Miorilassanti" in "Anestesia generale e clinica". UTET 2001;Vol I cap 36

- 73 Feldman S, Hood J. Depolarizing neuromuscular block-a presynaptic mechanism? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:535-541
- 74 Vincenti E. "Manuale e atlante della curarizzazione" Lippincott Williams e Wilkins 2006
- 75 Puhlinger FK, Keller C, Kleinsasser A, Giesinger S, Benzer A. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(8):507-10
- 76 Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Mitterschiffthaler G. Rocuronium bromide: time-course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:107-110
- 77 De Mey JC, Debrock M, Rolly G. Evaluation of the onset and intubating conditions of rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1994;11:1191-1195
- 78 Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth. Analg*. 2004;99:1086-1089
- 79 Kirov K, Motamed C, Dhonneur G. Differential sensitivity of abdominal muscles and the diaphragm to mivacurium: an electromyographic study. *Anesthesiology* 2001;95:1323-1328
- 80 Dhonneur G, Kirov K, Slavov V, Duvaldestin P. Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm: an electromyographic study in humans. *Anesthesiology* 1999;90:951-955
- 81 Trudell JR, Koblin DD, Eger EI. A molecular description of how noble gases and nitrogen bind to a model site of anesthetic action. *Anesth Analg* 1998;87:411-8
- 82 Schiltz M, Fourme R, Broutin I, Prange T. The catalytic site of serine proteinases as a specific binding cavity for xenon. *Structure* 1995;3:309-16
- 83 Prange T, Schiltz M, Pernot L, Colloc'h N, Longhi S, Bourguet W, Fourme R. Exploring hydrophobic sites in proteins with xenon or krypton. *Proteins* 1998;30:61-73
- 84 LaBella F.S., Stein D., Queen G. The site of general anesthesia and cytochrome P450 monooxygenases: Occupation of the enzyme heme pocket by xenon and nitrous oxide. *Eur J Pharmacol* 1999;381:R1-3
- 85 Nagele P, Metz LB, Crowder CM. Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) requires the N-methyl-D-aspartate receptor for its action in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8791-6
- 86 Nagele P, Metz LB, Crowder CM. Xenon acts by inhibition of non-N-methyl-D-aspartate receptor mediated glutamatergic neurotransmission in *Caenorhabditis elegans*. *Anesthesiology* 2005;103:508-13
- 87 Franks NP, Dickinson R, De Sousa SL, Hall AC, Lieb WR. How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998;396:324 Letter

- 88 De Sousa SLM, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 2000;92:1055–66
- 89 Plested A.J.R., Wildman SS., Lieb W.R., Franks N.P.: Determinants of the sensitivity of AMPA receptors to xenon. *Anesthesiology* 2004; 100:347–58
- 90 Dinse A., Föhr K.J., Georgieff M., Beyer C., Bulling A., Weigt H.U.: Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *Br J Anaesth* 2005; 94:479–85
- 91 Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature* 1994; 367:607–14
- 92 Hapfelmeier G., Zieglgansberger W., Haseneder R., Schneck H., Kochs E. Nitrous oxide and xenon increase the efficacy of GABA at recombinant mammalian GABAA receptors. *Anesthesia Analgesia* 2000;91:1542–9
- 93 Yamakura T., Harris R.A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligandgated ion channels: comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 2000;93:1095–101
- 94 Daniels S., Roberts R.J. Post-synaptic inhibitory mechanisms of anaesthesia: Glycine receptors. *Toxicol Lett* 1998;101:71–6
- 95 Mori.T, Zhao X., Zuo Y., Aistrup G.L., Nishikawa K., Marszalec W., Yeh J.Z., Narahashi T. Modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by halothane in rat cortical neurons. *Mol Pharmacol* 2001;59:732–43
- 96 Flood P., Ramirez-Latorre J., Role L.  $\alpha 4\beta 2$  neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but  $\alpha 7$ -type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology* 1997;86:859–65
- 97 Suzuki T., Ueta K., Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T. Nitrous oxide and xenon inhibit the human ( $\alpha 7$ )5 nicotinic acetylcholine receptor expressed in *xenopus* oocyte. *Anesthesia Analgesia* 2003;96:443–8
- 98 Violet J.M., Downie D.L., Nakisa R.C., Lieb W.R., Franks N.P. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology* 1997;86:866–74
- 99 Suzuki T., Koyama H., Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine 3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology* 2002;96:699–704
- 100 Gruss M., Bushell T.J., Bright D.P., Lieb W.R., Mathie A., Franks N.P. Two-pore domain  $K^+$  channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol* 2004;65:443–52
- 101 Patel A.J., Honore E. Anesthetic-sensitive 2P domain  $K^+$  channels. *Anesthesiology* 2001;95:1013–21
- 102 Patel A., Honore E., Lesage F., Fink M., Romey G., Lazdunski M. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background  $K^+$  channels. *Nat Neurosci* 1999; 2:422–6

- 103 Petzelt C., Ose's-Prieto J., Klett F.F., Schmehl W., Kox W.J. Effects of xenon on  
intracellular Ca<sup>2+</sup> release in human endothelial cells. *Exp Biol Online* 1997;2:3–9
- 104 Penniston J.T., Enyedi A. Plasma membrane Ca<sup>2+</sup> pump: recent developments. *Cell*  
*Physiol Biochem* 1994;4:148–59
- 105 Fomitcheva I., Kosk-Kosicka D. Volatile anesthetics selectively inhibit the Ca<sup>2+</sup>-  
transporting ATPase in neuronal and erythrocyte plasma membranes.  
*Anesthesiology* 1996;84:1189–95
- 106 Horn J-L, Janicki P.K., Franks J.J. Nitrous oxide and xenon enhance phospholipid-  
Nmethylation in rat brain synaptic plasma membranes. *Life Sci* 1995;56:PL455–60
- 107 Johns R.A. Nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, and the anesthetic state.  
*Anesthesiology* 1996;58:4579
- 108 Galley H.F., Le Cras A.E., Logan S.D., Webster N.R. Differential nitric oxide  
synthase activity, cofactor availability and cGMP accumulation in the central  
nervous system during anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86:388–94
- 109 Yoshida H., Kushikata T., Kubota T., Hirota K., Ishihara H., Matsuki A. Xenon  
inhalation increases norepinephrine release from the anterior and posterior  
hypothalamus in rats. *Can J Anesth* 2001;48:651–5
- 110 Shichino T., Murakawa M., Adachi T., Miyazaki Y., Segawa H., Fukuda K., Mori  
K. Effects of xenon on acetylcholine release in the rat cerebral cortex *in vivo*. *Br J*  
*Anaesth* 2002;88:866–8
- 111 Ishiguro Y., Kikuchi T., Etsuki H., Niimi Y., Goto T., Morita S., Irie T. Does xenon  
anesthesia inhibit cholinesterase? An *in vitro* radiometric assessment.  
*Anesthesiology* 2003;98:791–2
- 112 Dickinson R. Peterson B.K., Banks P. Simillis C. Martin J.C., Valenzuela C.A. et  
al. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate by  
anesthetics xenon and isoflurane: evidence from molecular modeling and  
electrophysiology. *Anesthesiology*, 2007;107: 756-67
- 113 Ma D., Sanders R.D., Halder S., Rajakumaraswamy N. Frank N.P., Maze M. Xenon  
exerts age-independent antinociception in Fischer rats. *Anesthesiology* 2004;  
100:100, 1313-8
- 114 Hardingham G.E., Bading H. The Yin and Yang of NMDA receptor signalling.  
*Trends Neurosci* 2003;26:81–9
- 115 Wilhelm S, Ma D., Maze M., Franks N.P. Effects of xenon on *in vitro* and *in vivo*  
models of neuronal injury. *Anesthesiology* 2002;96:1485–91
- 116 Homi H.M., Yokoo N., Ma D., Warner D.S., Franks N.P., Maze M., Grocott H.P.  
The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral  
artery occlusion in mice. *Anesthesiology* 2003;99:876–81
- 117 Ma D., Yang H., Lynch J., Franks N.P., Maze M., Grocott H.P. Xenon attenuates  
cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the  
rat. *Anesthesiology* 2003;98:690–8
- 118 Allen H.L., Iversen L.L. Phencyclidine, dizocilpine, and cerebrocortical neurons  
(letter). *Science* 1990;247:221

- 119 Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S.M., Mennerick S., Powell S., Dikranian K., Benshoff N., Zorumski C.F., Olney J.W. Nitrous oxide (laughing gas) is a NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Med* 1998;4:460–3
- 120 Ma D., Wilhelm S., Maze M., Franks N.P. Neuroprotective and neurotoxic properties of the inert gas xenon. *British Journal Anaesthesia* 2002;89:739–46
- 121 Gass P., Herdegen T., Bravo R., Kiessling M. Induction and suppression of immediate early genes in specific rat brain regions by the non-competitive *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801. *Neuroscience* 1993;53:749–58
- 122 Nagata A., Nakao S., Nishizawa N., Masuzawa M., Inada T., Murao K., Miyamoto E., Shingu K. Xenon inhibits but N<sub>2</sub>O enhances ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices. *Anesthesia Analgesia* 2001; 92:362–8 XVI
- 123 Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557–63 III
- 124 Ma D., Hossain M., Chow A., Arshad M., Battson R.M., Sanders R.D., Mehmet H., Edwards D.D., Franks N.P., Maze M. Xenon and hypothermia combine synergistically to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol* 2005; 58:182–93
- 125 Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N., Franks N.P., Maze M. Combination of xenon and isoflurane produces a synergistic protective effect against oxygenglucose deprivation injury in a neuronal-glial co-culture model. *Anesthesiology* 2003;99:748–51
- 126 Goldberg M.P., Choi D.W. Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture: calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci* 1993;13:3510–24
- 127 David H.N., Leveille F., Chazalviel L., MacKenzie E.T., Buisson A., Lemaire M., Abraini J.H. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1168–73
- 128 Petzelt C., Blom P., Schmehl W., Muller J., Kox W.J. Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon. *Life Sci* 2003;72: 1909–18
- 129 Petzelt C., Blom P., Schmehl W., Mueller J., Kox W.J. Xenon prevents cellular damage in differentiated PC-12 cells exposed to hypoxia. *BMC Neurosci* 2004;5:55
- 130 Ma D., Hossain M., Pettet G.K.J., Luo Y., Lim T., Akimov S., Sanders R.D., Franks N.P., Maze M. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:199–208
- 131 Kitano H., Young J.M., Cheng J., Wang L., Hurn P.D., Murphy S.J. Gender-specific response to isoflurane preconditioning in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:1377–1386 (2007)
- 132 Limatola V., Ward P., Cattano D., Gu J., Giunta F., Maze M., Ma D. Xenon preconditioning confers neuroprotection regardless of gender in a mouse model of transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience* 165 (2010) 874–881

- 133 Cattano D., Valleggi S., Daqing M., Kastsiuchenka O., Abramo A., Sun P., Cavazzana A.O., Natale G., Maze M., Giunta F. Xenon induces transcription of ADNP in neonatal rat brain. *Neuroscience letters* 440, 217-221 (2008)
- 134 David H.N., Haelewyn B., Risso J.J., Colloc'h N., Abraini J.H. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator: adverse and beneficial effects in a ratmodel of thromboembolic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 30,718–728 (2010)
- 135 Natale G., Cattano D., Abramo A., Forfori F., Fulceri F., Fornai F., Paparelli A., Giunta F. Morfological evidence that Xenon neuroprotects against N-Methyl-DL-Aspartic-induced damage in the rat arcuate nucleus. A time-dependent study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006 -1074, 650-658
- 136 Preckel B., Mullenheim J., Moloschavij A., Thamer V., Schlack W. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart *in vivo*. *Anesth Analg* 2000;91:1327–32
- 137 Cason B.A., Gamperl A.K., Slocum R.E., Hickey R.F. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87:1182–90
- 138 Mullenheim J., Ebel D., Fraßdorf J., Preckel B., Thamer V., Schlack W. Isoflurane preconditions myocardium against infarction *via* release of free radicals. *Anesthesiology* 2002;96:934–40
- 139 Mullenheim J., Ebel D., Bauer M., Otto F., Heinen A., Fraßdorf J., Preckel B., Schlack W. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2003;99:624–31
- 140 Kirsch G.E., Codina J., Birnbaumer L., Brown A.M. Coupling of ATP-sensitive K<sub>+</sub> channels to A1 receptors by G proteins in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1990;259:H820–26
- 141 Speechly-Dick M.E., Grover G.J., Yellon D.M. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K<sub>+</sub> channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial *in vitro*
- 142 Takahashi T., Ueno H., Shibuya M. VEGF activates protein kinase C-dependent, but Rasindependent Raf-MEK-MAP kinase pathway for DNA synthesis in primary endothelial cells. *Oncogene* 1999;18:2221–30
- 143 Yang X.M., Sato H., Downey J.M., Cohen M.V. Protection of ischemic preconditioning is dependent upon a critical timing sequence of protein kinase C activation. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:991–9
- 144 Baines C.P., Wang L., Cohen M.V., Downey J.M. Protein tyrosine kinase is downstream of protein kinase C for ischemic preconditioning's anti-infarct effect in the rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:383–92
- 145 Weinbrenner C., Liu G.S., Cohen M.V., Downey J.M. Phosphorylation of Tyrosine 182 of p38 mitogen activated protein kinase correlates with the protection of preconditioning in the rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2383–91

- 146 Das D.K., Engelman R.M., Maulik N. Oxygen free radical signaling in ischemic preconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 874:49–65
- 147 Weber N.C., Toma O., Stursberg J., Schlack W., Preckel B. Mechanisms of xenon induced preconditioning: Xenon differently regulates p44/42 MAPK (ERK1/2) and p54/46 MAPK (JNK1/2). *Anesthesiology* 2005; 103(suppl):A-491
- 148 Uecker M., Da Silva R., Grampp T., Pasch T., Schaub M.C., Zaugg M. Translocation of protein kinase C isoforms to subcellular targets in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2003;99:138–47
- 149 Wirthle N.M., Weber N.C., Wolter J.I., Toma O., Schlack W., Preckel B. Xenon preconditioning induces isoform-specific activation of protein kinase C in the rat heart. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 2005;12-2:196–7
- 150 Toma O., Weber N.C., Wolter J.I., Obal D., Preckel B., Schlack W. Desflurane preconditioning induces time-dependent activation of protein kinase C epsilon and extracellular signal regulated kinase 1 and 2 in the rat heart *in vivo*.
- 151 Weber N.C., Toma O., Wolter J.I., Wirthle N.M., Schlack W., Preckel B. Mechanisms of xenon and isoflurane induced preconditioning: A potential link to the cytoskeleton *via* the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br J Pharmacol* 2005;146: 445–55
- 152 Kehl F., Pagel P.S., Krolikowski J.G., Gu W., Toller W.G., Warltier D.C., Kersten J.R. Isoflurane does not produce a second window of preconditioning against myocardial infarction *in vivo*. *Anesth Analg* 2002;95:1162–8
- 153 Lutz M.R., Liu H. Sevoflurane produces a delayed window of protection in young rat myocardium and fails to in aged rat myocardium (abstract). *Anesthesiology* 2004; 101 (suppl):A-732
- 154 Wakeno-Takahashi M., Otani H., Nakao S., Imamura H., Shingu K. Isoflurane induces second window of preconditioning through upregulation of inducible nitric oxide synthase in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2585–91
- 155 Smul T., Stumpner J., Lange M., Roewer N., Kehl F. Desflurane induces a 1st and 2<sup>nd</sup> window of preconditioning against myocardial infarction. *Faseb J* 2005;19:A691–386.12
- 156 Bosnjak Z.J., Supan F.D., Rusch N.J. The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolated canine ventricular cells. *Anesthesiology* 1991; 74:340–5
- 157 Huneke R., Jungling E., Skasa M., Rossaint R., Luckhoff A. Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2001;95:999–1006
- 158 Schroth S., Schotten U., Alkanoglu O., Reyle-Hahn M., Hanrath P., Rossaint R. Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation. *Anesthesiology* 2002;96:422–7
- 159 Sanders R.D., Franks N.P., Maze M. Xenon: No stranger to anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:709–17

- 160 De Rossi L.W., Horn N.A., Baumert H.J., Gutensohn K., Hutschenreuter G.,  
Rossaint R. Xenon does not affect human platelet function *in vitro*. *Anesthesia*  
*Analgesia* 2001;93:635–40
- 161 De Rossi L.W., Gott K., Horn N.A., Hecker K., Hutschenreuter G., Rossaint R.  
Xenon preserves neutrophil and monocyte function in human whole blood. *Can J*  
*Anesth* 2002; 49:942–5 VI
- 162 De Rossi L.W., Horn N.A., Stevanovic A., Buhre W., Hutschenreuter G., Rossaint  
R. Xenon modulates neutrophil adhesion molecule expression *in vitro*. *Eur J*  
*Anaesthesiol* 2004;21:139–43
- 163 Yamamoto H., Takata M., Merczin N., Franks N.P., Maze M. Xenon's effect on  
adhesion molecule expression in inflammation model of mouse brain endothelial  
cell (abstract). *Anesthesiology* 2003;99 (suppl):A-477
- 164 Bedi A., McBride W.T., Armstrong M.A., Murray J.M., Fee J.P.H. Xenon has no  
effect on cytokine balance and adhesion molecule expression within an isolated  
cardiopulmonary bypass system. *Br J Anaesth* 2002;89:546–50
- 165 Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of  
subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with  
nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia* 1995;74:670-673
- 166 Utsumi J., Adachi T., Miyazaki Y., Kurata J., Shibata M., Murakawa M., Arai T.,  
Mori K. The effect of xenon on spinal dorsal horn neurons: A comparison with  
nitrous oxide. *Anesthesia Analgesia* 1997;84:1372–6
- 167 Miyazaki Y., Adachi T., Utsumi J., Shichino T., Segawa H. Xenon has greater  
inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord  
transected cats. *Anesthesia Analgesia* 1999;88:893–7
- 168 Fujinaga M., Maze M. Neurobiology of nitrous oxide induced antinociceptive  
effects. *Mol Neurobiol* 2002;25:167–89
- 169 Ohara A., Mashimo T., Zhang P., Inagaki Y., Shibuta S., Yoshiya I. A comparative  
study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesthesia*  
*Analgesia* 1997;85:931–6
- 170 Petersen-Felix S., Luginbühl M., T. W. Schnieder, M. Curatolo, L. Arendt-Nielsen,  
A. M. Zbinden. Comparison of the analgesic potency of Xenon and nitrous oxide in  
humans evaluated by experimental pain. *British journal of anaesthesia*, 1998;81:  
742-747
- 171 Petersen-Felix S., Arendt-Nielsen L., Bak P., Fischer M., Zbinden A.M.  
Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be  
influenced by sedation: comparison of the effect of a hypnotic (propofol) and an  
analgesic (alfentanil). *British journal of Anaesthesia* 1996;77:165-171 XVIII
- 172 Harris J.A. Using *c-fos* as a neural marker of pain. *Brain Res Bull* 1998;45:1–8
- 173 Fukuda T., Nishimoto C., Hisano S., Miyabe M., Toyooka H. The analgesic effect  
of Xenon on the formalin test in rats: a comparison with Nitrous Oxide. *Anesthesia*  
*Analgesia* 2002;95:1300–4



- 174 Nakata Y, Goto T, Saito H, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Tsuruta Y, Niimi Y,  
Morita S. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and  
hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 2000;92:1043–8
- 175 Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y., Terui K., Niimi Y., Morita S. Anesthetic doses of  
sevoflurane to block cardiovascular responses to incision when administered with  
Xenon or nitrous oxide. *Anesthesiology* 1999;91:369-73
- 176 Kendig J.J. In vitro networks: subcortical mechanisms of anaesthetic action. *British  
Journal Anaesthesia* 2002; 89: 91– 101
- 177 Otsuka M., Konishi S. Electrophysiology of mammalian spinal cord in vitro. *Nature*  
1974;252: 733–734
- 178 Woodley S.J., Kendig J.J. Substance P and NMDA receptors mediate a slow  
nociceptive ventral root potential in neonatal rat spinal cord. *Brain Res.* 1991;  
559:17–21
- 179 Watanabe I., Takenoshita M., Sawada T., Uccida I., Mashimo T. Xenon suppresses  
nociceptive reflex in newborn rat spinal cord in vitro; comparison with nitrous  
oxide. *European Journal of Pharmacology* 2004;496:71–76
- 180 Eger R.P., MacLeod B.A. Anaesthesia by intravenous emulsified isoflurane in mice.  
*Can J Anaesth* 1995;42:173– 6.
- 181 Musser J.B., Fontana J.L., Mongan P.D. The anesthetic and physiologic effects of an  
intravenous administration of a halothane lipid emulsion (5% vol/vol). *Anesthesia  
Analgesia* 1999;88:671–5.
- 182 Benrath J., Kempf C., Georgieff M., Sandkühler J. Xenon blocks the induction of  
synaptic long term-potentiation in pain pathways in rat spinal cord in vivo.  
*Anesthesia Analgesia* 2007;104:106 –11
- 183 Kobayashi S., Kato T., Bito H., Sato S. Effects of Xenon on catecholamine and  
hemodynamic response to surgical noxious stimulation in humans. *Journal Clinical  
Anesthesia* 2006;18 (5):343-8
- 184 Bodner M, Shafi M, Zhou YD, Fuster JM. Patterned firing of parietal cells in a  
haptic working memory task. *Eur J Neurosci* 2005;21:2538–46
- 185 Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev  
Neurosci* 2003; 4:829–39
- 186 Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995;14:477–85
- 187 Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of affective and  
attentional shifts. *Nature* 1996;380:69–72
- 188 Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, Wagner H, et  
al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during  
sleepiness, I: effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain  
activity. *J Sleep Res* 2000;9:335–52
- 189 Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for  
attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11447–51
- 190 Lambe EK, Olausson P, Horst NK, Taylor JR, Aghajanian GK. Hypocretin and  
nicotine excite the same thalamocortical synapses in prefrontal cortex: correlation  
with improved attention in rat. *J Neurosci* 2005;25:5225–9

- 191 Lau HC, Passingham RE. Relative blindsight in normal observers and the neural  
correlate of visual consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103: 18763–8
- 192 Freitas da Rocha R, Pereira A Jr, Bezerra Coutinho FA. N-methyl-D-aspartate  
channel and consciousness: from signal coincidence detection to quantum  
computing. *Prog Neurobiol* 2001;64:555–73
- 193 Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS. Topographical organization of the  
efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde tract-  
tracing study with *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *J Comp Neurol*  
1989;290:213–42
- 194 Moore KA, Baba H, Woolf CJ. Synaptic transmission and plasticity in the  
superficial dorsal horn. *Prog Brain Res* 2000;129:63–80
- 195 Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ,  
Kusuma A, Erdmann W. Safety and efficacy of xenon in routine use as an  
inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990;335:1413–5 XII
- 196 Haseneder R., Kratzer S., Kochs E., Mattusch C., Eder M., Rammes G. Xenon  
attenuates excitatory synaptic transmission in the rodent prefrontal cortex and spinal  
cord dorsal horn. *Anesthesiology* 2009;111:1297–1307
- 197 Froeba G., Georgieff M., Linder E.M., Föhr K.J., Weight H.U., Holsträter T.F.,  
Kölle M.A., Adolph O. Intranasal application of xenon: describing the  
pharmacokinetics in experimental animals and the increased pain tolerance within a  
placebo-controlled experimental human study. *Brit J of Anaesth* 2010;104(3):351–8
- 198 Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A.  
Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:  
150–157
- 199 Mukamel, R., Gelbhard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., Malach, R. Coupling  
between neuronal firing, field potentials, and f-MRI in human auditory cortex.  
*Science* 2005; 309:951–954
- 200 Niessing, J., Ebisch, B., Schmidt, K.E., Niessing, M., Singer, W., Galuske, R.A.  
Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations.  
*Science* 2005;309:48–951
- 201 Adolph O., Köster S., Georgieff M., Bäder S., Föhr K .J., Kammer T., Herrnberger  
B., Grön G. Xenon-induced changes in CNS sensitization to pain. *NeuroImage*  
2010;49: 720–730
- 202 Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., Mauguière, F.  
Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of  
responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb. Cortex* 2002;12:376–385
- 203 Frot, M., Mauguière, F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in  
humans. *Brain* 2003;126: 438–450 VIII
- 204 Rothen, H U, Sporre, B, Engberg, G, Wegenius, G, Hedenstierna, G. Airway  
closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Brit J of Anaesth*  
1998; 81(5):681-686

205 Sprung, J, Whalley, D G, Falcone, T, Warner, O, et al. The impact of morbid  
obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and  
oxygenation during laparoscopy. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94(5):1345-1350

206 Calzia, E, Stahl, W, Handschuh, T, et al. Respiratory mechanics during Xenon  
anesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide. *Anesthesiology*  
1999;91(5):1378-1386

207 Rueckoldt, H, Vangerow, B, Marx, G, et al. Xenon inhalation increases airway  
pressure in ventilated patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*  
1999;43(10):1060-1064

208 Wood, L D H, Bryan C, Bau, S K. Effect of increased gas density on pulmonary gas  
exchange in man. *Journal of Applied Physiology* 1976;41(2):206-210

209 Zetterstrom H. Assessment of the efficiency of pulmonary oxygenation. The choice  
of oxygenation index. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988;32(7):579-584

210 Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and  
FiO<sub>2</sub>: a mathematical description. *Intensive Care Medicine* 2006;32(10):1494-1497

211 Roissant R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch, et al. Multicenter randomized  
comparition of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients  
undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2003;98(1):6-13

212 Coburn M, Kunitz O, Apfel C C, Hein M, et al. Incidence of postoperative nausea  
and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based  
anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2008;100(6):787-791

213 Ma D, Lim T, Xu J, et al. Xenon preconditioning protects against renal ischemic-  
reperfusion injury via hif-1 $\alpha$  activation. *Journal of the American Society of*  
*Nefrology* 2009;20(4):713-720

214 Valleggi S, Cavazzana A O, Bernardi R, et al. Xenon up-regulates several genes that  
are not up-regulated by nitrous oxide. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*  
2008;20(4):226-232